FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 1208

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Gerardo, Pietro, Vincenzo, LAVIANO
né le 16 Octobre 1934 à Fort-de-France (Martinique)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

LES LEUCO-NEUTROPENIES AU COURS DU TRAITEMENT PAR L'ISONIAZIDE ET L'ETHIONAMIDE.

Président : Mr. G. MARCHAL, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Gerardo, Pietro, Vincenzo, LAVIANO

né le 16 Octobre 1934 à Fort-de-France (Martinique)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

LES LEUCO-NEUTROPENIES AU COURS DU TRAITEMENT PAR L'ISONIAZIDE ET L'ETHIONAMIDE.

Président : Mr. G. MARCHAL, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERCBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Ma Mère,

A Mon Père,

Qu'ils trouvent ici la récompense des efforts et des peines de toute leur vie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538117_0019

A tous les Miens

A tous mes Amis,

Au personnel Hospitalier du Service du Professeur Agrégé R.LESOBRE, qui m'a aidé dans l'élaboration de cette thèse.

A tous mes Maîtres de Stage.

A Mon Ami Raymond EUPHRASIE

Etudiant en Médecine

In Memoriam !

A Monsieur Le Professeur G.MARCHAL

Professeur de Clinique des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine de Paris.
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé R.LESOBRE

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui a bien voulu nous donner le sujet de cette thèse et nous a conseillé durant sa rédaction.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur Le Professeur MOULONGUET

Monsieur Le Professeur F.COSTE

Monsieur Le Docteur MOUSSOIR

Monsieur Le Docteur ROUQUES

Monsieur Le Docteur M.PESTEL

Monsieur Le Professeur Agrégé R.LESOBRE.

LES

LEUCO-NEUTROPENIES

AU COURS DU TRAITEMENT

PAR

L'ISONIAZIDE ET L'ETHIONAMIDE.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION.

L'Hydrazide de l'acide isonicotinique (Isoniazide), dont la formule était connue déjà depuis plusieurs années, fut introduit en France en 1952.

Dès son apparition dans notre arsenal thérapeutique anti-tuberculeux à côté de la Streptomycine et du P.A.S., le nombre de guérisons observées n'a cessé de croître. La méningite tuberculeuse, dont le diagnostic, il y a quelques années, correspondait à un arrêt de mort, a vu diminuer considérablement le nombre de ses victimes.

Il fut reconnu que ce produit était et demeure le mieux toléré et le plus efficace de tous nos anti-bacillaires.

Cependant, malgré cette bonne tolérance habituelle, on dut bientôt reconnaitre que ce médicament n'était pas complétement dénué d'inconvénients : comme beaucoup d'agents chimiothérapiques, il possède une certaine toxicité.

En effet, les observations sur les effets toxiques de l'Isoniazide commencèrent à se multiplier; c'est ainsi qu'on s'aperçut qu'il était responsable de :

- troubles neuro-psychiques:
  tableau de polynévrite, le plus fréquemment rencontré.
  ailleurs furent observés: insomnies, vertiges, syncopes, voire convulsions.
- troubles digestifs:
  intolérance gastrique, vomissements, brûlures, constipation ou au contraire diarrhée, ictère.
- réactions allergiques: éruptions polymorphes.

- Enfin, des troubles hématologiques, essentiellement une éosinophilie importante et des accidents hémorragiques : hématurie, hémoptysie; ceux-ci constituent plutôt des incidents et n'imposent que rarement l'interruption de la thérapeutique.

En ce qui concerne les leucocytes, point qui nous retiendra, on ne rapporte qu'une diminution légère de leur nombre, diminution que certains ont pu considérer d'ailleurs comme la répercussion de l'amélioration générale et pulmonaire sur le système hématopoïétique. (LONGARATO)

Cependant, dans un rapport du "Committee on Therapy" de l' "American Trudeau Society" sur la toxicité de l'Isoniazide en 1953, on peut déjà noter l'existence de plusieurs cas d'accidents sanguins plus importants, traduits par une leucopénie avec neutropénie. Mais le ton de la communication semblait les ranger dans la rubrique des incidents plutôt que dans celle des accidents, et les auteurs n'attribuaient pas de façon précise ces troubles à l'action toxique de l'I.N.H.

Il nous est apparu, au contraire, qu'il pouvait s'agir d'accidents graves imposant l'arrêt du médicament, comme nous le verrons, ce qui représente une conséquence importante, étant donnée la valeur thérapeutique du produit.

A la même époque, (fin 1952-début 1953) ont été publiées dans "Lancet" deux observations de leuco-neutropénie secondaire à l'administration d'Isoniazide. Nous les rapporterons en détail, et nous les ferons suivre par nos observations personnelles, recueillies de 1958 à 1960.

Entre ces deux dates, des cas identiques ont été observés, mais ceux qui en ont été les témoins n'ont fait que les mentionner, sans les détailler.

Dans la littérature française, nous n'avons pas relevé de cas semblables.

Nous essayerons de faire le point sur le sujet, de tirer quelques conclusions et enfin de comprendre le mécanisme de cette nouvelle leuco-neutropénie médicamenteuse, confinant parfois à l'agranulocytose, dont le responsable vient grossir le groupe des produits hématoxiques, ainsi que, d'ailleurs, l'Ethionamide, dont nous rapportons un cas d'ac-

cidents sanguins identiques : leucopénie avec neutropénie. Nous pensons qu'il s'agit là de la première observation.

Les circonstances de survenue, les manifestations cliniques et le mécanisme de ces accidents sont tout à fait semblables à ceux observés avec l'Isoniazide.

Nous soulignons d'emblée qu'il s'agit là de faits très rares, qui ne sauraient condamner l'usage thérapeutique de l'Isoniazide, tuberculostatique inégalé, ni de l'Ethionamide, agent chimiothérapique souvent très précieux.

La première observation de ces accidents sanguins imputables à l'Isoniazide est, à notre connaissance, celle rapportée par Ann.FERGUSON, dans "Lancet", (t.263.décembre 1952.page 1179) sous le titre "Agranulocytose au cours d'un traitement par l'Isoniazide".

L'auteur décrit le cas d'un enfant chez qui apparut une agranulocytose après trois mois de traitement par l'I.N.H.

"Le malade âgé de 4 ans et demi, fut admis au Derby City Hospital dans un état semi-comateux, et on diagnostiqua une méningite tuberculeuse.

Le traitement fut entrepris avec :

- Streptomycine I.M. et intra-rachidienne.
- P.A.S.
- Isoniazide à la dose de 4 mg/kg/jour.

Le 18ème jour, on décida de poursuivre le traitement avec l'I.N.H. seul;les doses journalières furent portées à 8 mg/kg/jour.

Au cours de la 10ème puis de la 12ème semaine de traitement, il se développa une infection localisée de la peau à Staphylocoques, sans atteinte de l'état général. La Pénicilline fut systématiquement administrée lors de la première infection; mais lors de la réapparition de celle-ci, 2 semaines plus tard, il ne fut employé aucun médicament.

L'infection disparut spontanément. Une numération et une formule sanguine furent pratiquées chaque semaine et s'avérèrent normales, exceptée une réaction neutrophile modérée en rapport avec l'infection intercurrente.

La 14ème semaine, il y eut une reprise plus marquée de l'infection cutanée staphylococcique. Cette fois, elle fut plus étendue et les lésions moins localisées. Une atteinte progressive de l'état général du sujet apparut, avec asthénie et une poussée thermique à 37°7. L'examen du L.C.R. élimina une rechute de la méningite tuberculeuse.

Une numération révéla un chiffre de leucocytes à 4.900/mm3 avec seulement 1% de polynucléaires neutrophiles. Le chiffre des hématies, l'hémoglobine, les plaquettes étaient normaux. Il n'y avait pas de lésion évidente bucco-pharyngée. L'I.N.H. fut rapidement supprimé et on administra Auréomycine et Pénicilline pour contrôler l'infection. L'état du malade s'améliora en 24 heures. Deux jours après l'arrêt du

médicament, l'examen révéla une grande réaction granulopoïétique avec :

- 17% de myéloblastes
- 17% de myélocytes
- 15% de métamyélocytes
- 28% de neutrophiles polymorphes de la série myéloïde.

L'examen du sang périphérique montra 363 neutrophiles 2299 granulocytes immatures par mm3.

Trois jours plus tard, les neutrophiles avaient atteint le chiffre de 6698/mm3. Par la suite, l'amélioration fut satisfaisante.

Il put y avoir un petit doute sur la responsabilité de l'I.N.H. dans l'apparition de cette agranulocytose, car les modifications sanguines furent rapidement réversibles après l'arrêt du médicament. Cette manifestation toxique se voit probablement au cours du traitement prolongé, continu et à fortes doses par l'I.N.H.

Le rapport du "Medical Research Council" signale qu'on observe seulement quelques rares effets toxiques lorsque le médicament est administré pendant 3 mois à une dose journalière de 3 mg/kg, avec un maximum de 200 mg/j. Il n'est pas douteux que cette marge de sécurité au sujet de la toxicité ne joue plus lorsque le médicament est administré à fortes doses pendant longtemps."

Remarquons que cette observation nous prive d'un élément important pour le sujet qui nous occupe, le myélogramme. En effet, chez ce jeune malade, on n'a pas pratiqué de ponction sternale.

La deuxième observation que nous ayons retrouvée dans la littérature est rapportée par S.VARADI et T.D.KELLEHER, dans " Lancet " du 17 Janvier 1953. (pp.145-146.)

" A propos d'un cas d'agranulocytose au cours du traitement par l'I.N.H. ".

Un patient, âgé de 20 ans, atteint de diabète sucré et de tuberculose pulmonaire reçut :

- Streptomycine 1 g/jour du 3 au 20 novembre.
- P.A.S. 12 g/jour du 3 novembre au 12 décembre.
- Isoniazide 200 mg/jour (3 mg/Kg/jour) du 21 novembre au 12 décembre.

Le 10 décembre, il présenta de la fièvre et le lendemain un ictère léger. Le foie était légèrement augmenté de volume, mais la rate n'était pas perçue. Les urines contenaient des pigments biliaires.

La formule sanguine du 10 décembre révéla une agranulocytose. (Leucocytes 4.200/mm3. Polynucléaires neutrophiles 5%. Eosinophiles 7%. Lymphocytes 69,5%. Monocytes 18,5%.)

Le jour suivant, après arrêt de tout traitement, la ponction sternale montra un arrêt de la maturation au stade de promyélocytes avec une diminution considérable du nombre des myélocytes neutrophiles semi-matures et une absence complète de myélocytes neutrophiles et polymorphes.

Le détail du myélogramme fut le suivant :

	Pourcentage.
- Neutrophiles segmentés.	0
- " " myélocytes	0
- " " " semi-matures	0,5
- " " " " en mitose	0,25
- " " promyélocytes	3
- " " " " en mitose	0,25
- Eosinophiles segmentés	0,75
- " " promyélocytes	0,25
- Myéloblastes	1,75
- Lymphocytes	8,5
- Monocytes	3,75

- Promonocytes (? promyélocytes) 2
- Monoblastes (? myéloblastes) 2,75
- " en mitose 0,25
- Normoblastes (ortho ou polychromatiques) 36,25
- " polychromatiques 18
- " " en mitose 0,75
- " basophiles 5,5
- " " en mitose 0,25
- Proérythroblastes 0,5
- Hémocytoblastes 0,25
- Mégacaryocyte 0,5
- Macrophages 5,5
- Cellules plasmatiques réticulaires 1,75
- Cellules lymphoïdes " " 6,75

Durant tout l'épisode d'agranulocytose, il y eut dans le sang périphérique un pourcentage important de monocytes (69,5 à 82 %).

Le malade reçut Pénicilline, Pyridoxine, Auréomycine et Méthionine. La température (qui était à 40° le 12 décembre) tomba en lysis, et 6 jours après l'arrêt du P.A.S. et de l'Isoniazide, les granulocytes commencaient à réapparaitre et la fièvre disparut finalement.

Tout le temps que dura cet épisode, hématies, hémoglobine, réticulocytes et plaquettes demeurèrent normaux.

BENSON et coll., au cours de leurs expériences à long terme avec de fortes doses d'I.N.H. administrées à des rats, ont constaté une diminution du chiffre normal des leucocytes et une involution de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse, avec une diminution relative du nombre des neutrophiles matures.

Il semble qu'il y ait chez l'homme de grandes variations individuelles de sensibilité à l'I.N.H., même quand celui-ci est administré aux doses usuelles durant une courte période. On peut discuter la part qui revient à la Streptomycine et au P.A.S. dans cette agranulocytose.

Les signes cliniques ne sont apparus que 3 semaines après l'arrêt de la Streptomycine; ce fut également à ce moment que l'on découvrit la chute brutale des granulocytes. Ces deux faits, associés à l'amélioration

rapide après l'arrêt de l'I.N.H., laissent à penser que la Streptomycine n'était pas en cause.

D'autre part, la jaunisse concomitante et la restauration rapide du taux des granulocytes aussitôt après l'arrêt de l'I.N.H. mettent en cause de façon assez nette la responsabilité du médicament.

De toute façon, les expériences chez l'animal que j'ai rapportées et l'observation du Dr.FERGUSON montrent qu'il existe une raison majeure pour effectuer un contrôle hématologique soigneux pendant tout traitement par l'I.N.H.

La troisième observation recueillie dans la littérature a été rapportée par ADAR sous le titre " Agranulocytose par l'I.N.H. " dans " Annales Peadiatrici " (Bâle n°6. 1953. pages 374-377.) Nous n'en possédons que le résumé. (in " Excerpta Medica " n°2. 1955. p.69).

Une fillette de 14 ans, traitée pour péritonite tuberculeuse par une dose journalière de 100 mg d'Isoniazide à laquelle on ajouta 6 g de P.A.S. au bout de 5 semaines, vit son état s'aggraver 60 jours après le début du traitement.

Elle présentait de la fièvre, une angine et une leucopénie avec agranulocytose :

- 1.600 leucocytes/mm3 avec
- 98% de lymphocytes
- 2% de monocytes.

L'arrêt des médicaments associé à une transfusion sanguine et à la Pénicilline redressèrent la situation.

Il fut prouvé par la suite que le P.A.S. n'était pas responsable de cette leucopénie.

Nous allons rapporter, maintenant, nos observations personnelles.

OBSERVATION N°1 :

Madame Bi... Germaine est une femme âgée de 39 ans, employée dans une sucrerie, qui a été hospitalisée dans le service le 11 avril 1958 pour une tuberculose pulmonaire bi-apicale de découverte récente.

Les bacilloscopies ont montré la présence de bacille de Koch dans l'expectoration.

L'examen complet à l'entrée n'a rien révélé d'autre que cette tuberculose. La numération et la formule sanguine montraient alors un chiffre d'hématies à 3.700.000/mm3 et de leucocytes à 9.000/mm3, avec :

- 84 % de polynucléaires neutrophiles soit en valeur absolue 7.560/mm3
- 1 % " " éosinophiles
- 11 % de lymphocytes
- 4 % de monocytes

Aucun antécédent héréditaire, ni d'intoxication médicamenteuse ou professionnelle, ou de maladie hématologique n'a pu être retrouvé à l'interrogatoire.

Le traitement anti-tuberculeux triple est entrepris le 12 avril 1958, associant :

- P.A.S. 15 g/jour en perfusion I.V.
- Isoniazide 400 mg/jour, dont 250 mg en perfusion avec le P.A.S., ce qui fait (la malade pesant 61 Kg.) 6,5 mg par Kg et par jour. (Le reste de la dose est administrée per os).
- Streptomycine pantothénique 1 g/jour I.M., puis assez rapidement 1 g tous les deux jours.

Le 26 mai (soit 6 semaines après le début du traitement), à l'occasion d'un examen systématique, la numération de contrôle apporta la surprise d'une importante leucopénie : 2.000 leucocytes/mm3, et d'une forte granulopénie :

- 9 % de polynucléaires neutrophiles
- 14 % " éosinophiles

- 1 % de polynucléaires basophiles.

au total 24 % de granulocytes, soit en valeur absolue 500 éléments granuleux, au lieu du chiffre minimum normal de 4.000.

- 72 % de lymphocytes
- 5 % de monocytes.

Les hématies ne sont que peu modifiées : 3.700.000/mm3.

On pratique alors un examen complet de la malade qui s'avère tout à fait normal. En effet :

- bon état général
- pas de fièvre
- pas d'asthénie.

On ne découvre ni angine, ni lésion bucco-pharyngée. Pas d'adénopathie, de purpura, de syndrome hémorragique :

- Temps de saignement : Normaux.
- Temps de coagulation :
- Signe du lacet : négatif.
- Pression artérielle : max:14.min.8,5 cm Hg.

On arrête alors successivement les différentes médications :

- d'abord le P.A.S.
- puis 48 heures plus tard la Streptomycine, et

finalement l'Isoniazide le 2 juin 1958, car l'hémogramme du 30 mai montrait :

- 2.000 leucocytes/mm3 et une formule faite de:
- 37 % de granulocytes soit en valeur absolue 740 éléments.
- 53 % de lymphocytes
- 10 % de monocytes.

Les hématies sont à un chiffre de 3.900.000 et les plaquettes à 150.000.

On pratique ce même jour une ponction sternale. Le myélogramme révèle une forte granulopénie.

	Chiffre absolu sur 414 éléments	Pourcentage
- Proérythroblastes	1	

- Erythroblastes basophiles	2		
- " polychromatophiles	12	41 %	
- " oxyphiles	158		
- Myéloblastes	8	1,9%	
- Promyélocytes neutrophiles	17	4 %	
- Myélocytes "	9	2,1 %	
	61		14,7%
- Métamyélocytes "	22	5,3 %	
- Polynucléaires "	13	3,1 %	
- Métamyélocytes éosinophiles	1	0,24%	
- Polynucléaires "	2	0,48%	0,72%
- Myélocytes basophiles	2	0,48%	
- Polynucléaires "	1	0,24%	0,72%
- Lymphoblastes	9		
- Prolymphocytes	13		
- Petits lymphocytes	63	135.	32,6%
- Grands lymphocytes	50		
- Monoblastes	2		
- Promonocytes	11	30.	7,2%
- Monocytes	17		
- Mégacaryocyte	1		

Sur ces 414 éléments, on relève donc :

- 75 granulocytes soit 18 %.(N:75%).
- 165 leucocytes hyalins soit 40%.
- 173 érythrocytes soit 41 %.

ce qui donne les rapports suivants :

$$\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} : 0,42. \ (N:4,4).$$

$$\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Leucocytes hyalins}} : 0,45.(N: 4).$$

On a donc un myélogramme dont les caractères sont :

- une très bonne réaction érythroblastique
- une granulopénie très marquée
- une forte augmentation des éléments hyalins.

Devant l'absence de signes cliniques, on se contente de surveiller l'hémogramme. Un nouvel examen montre :

1.600 leucocytes avec :

- 16 % de polynucléaires neutrophiles soit en valeur absolue 256 granulocytes/mm3.
- 74 % de lymphocytes.

Les plaquettes sont à 135.000.

On pratique alors une transfusion sanguine de 200 cm3 et l'on prescrit du Leuco 4 (12 comprimés par jour).

Dans les jours qui suivent, l'amélioration sanguine se dessine enfin et l'hémogramme reprend des valeurs normales en 8 à 10 jours. (voir courbe).

En effet, le chiffre des leucocytes passe successivement de 3.400 à 6.800 et le pourcentage des granulocytes à 54 puis 74%, soit en valeur absolue de 1.836 à 5.032 granulocytes/mm3.

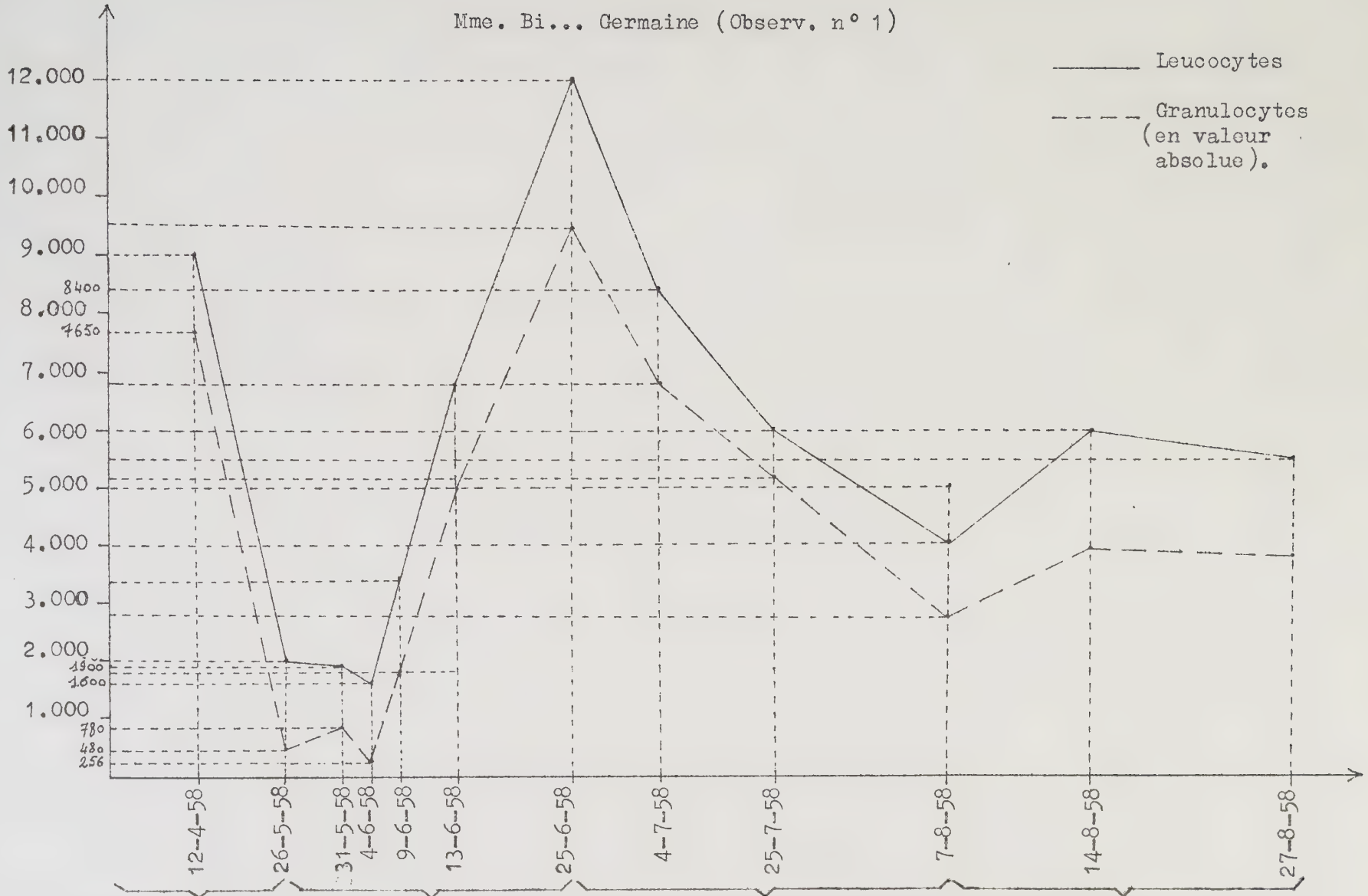
Tout étant rentré dans l'ordre, le 18 juin, (soit 16 jours après l'arrêt du dernier médicament administré : l'I.N.H.); on reprend la thérapeutique anti-bacillaire :

- P.A.S. en perfusion
- Streptomycine.

On s'abstient de reprendre l'Isoniazide.

L'hémogramme, que l'on surveille, reste normal. Le 27 juillet, par l'inadvertance d'une infirmière, 250 mg d'I.N.H. sont ajoutés au flacon de P.A.S. en perfusion. Quand on s'en aperçoit quelques jours plus tard, on pratique immédiatement un hémogramme et on constate que le chiffre des leucocytes qui était à 6.800 est tombé à 4.000 avec 72 % de granulocytes, soit 2.880 éléments en valeur absolue.

Mme. Bi... Germaine (Observ. n° 1)



On arrête à nouveau le médicament dont la responsabilité dans cet accident leucopénique (et la granulopénie du début) ne peut plus être mise en doute. Par la suite, l'hémogramme de la malade n'a plus révélé d'anomalie.

Au total, il s'agit d'une tuberculeuse qui a présenté un accident leucopénique avec granulopénie sous traitement antibacillaire. Une contre-épreuve involontaire a permis de reconnaître le médicament en cause, en l'occurence, ici, l'Isoniazide.

Quelques remarques sont à faire, cependant :

- Il n'y a pas eu de recherche d'anticorps anti-leucocytaires dans le sérum. (élément de valeur pour la discussion du mécanisme de ces accidents, comme nous le verrons).
- On n'a pas pratiqué de numération dans les heures qui ont suivi la prise du médicament; de même, il n'y a pas eu de nouveau myélogramme.

OBSERVATION N°2 :

Monsieur LO...Marcel, âgé de 54 ans, employé dans une biscuiterie, est hospitalisé dans le service au début du mois d'octobre 1959 pour une tuberculose pulmonaire excavée du sommet gauche de découverte récente. Les bacilloscopies sont positives.

Le bilan habituel d'entrée ne révèle rien d'anormal :

- urée sanguine 0,20 g/l.
- glycémie 0,70 g/l.
- bilan urinaire : normal.

Cependant, à noter une perturbation modérée de certains tests hépatiques. Aveu d'intempérance. Mais, pas de signes de polynévrite, ni d'ascite.

- Hématies 4.660.000/mm3 avec 90 % d'hémoglobine
- Leucocytes 11.000/mm3 dont la formule est :
  - Polynucléaires neutrophiles : 73 %
  - " éosinophiles : 2 %

  soit en valeur absolue 8.250 granulocytes.
  - Lymphocytes : 19 %
  - Monocytes : 6 %

Les antécédents ne révèlent pas de maladies sanguines, ni d'intoxication professionnelle ou médicamenteuse. Pas de tare héréditaire.

Le 18 octobre 1959, on commence la thérapeutique anti-bacillaire associant :

- P.A.S. 15 g/jour en perfusion I.V.
- Streptomycine pantothénique 1 g/jour.
- I.N.H. 400 mg/jour, dont 250 mg dans le P.A.S. en I.V. 1 comprimé à 150 mg per os; ce qui fait, le malade pesant à l'entrée 54 Kg, 7 - 8 mg par Kg et par jour.

Les numérations et formules sanguines de contrôle restent normales :

- Hématies se maintenant à 4.200.000.
- Leucocytes 10-12.000 avec 67-63 % de polynucléaires neutrophiles, soit 6.700 et 7.560. en nombre absolu.

L'évolution de la tuberculose étant favorable, le départ en Sanatorium du malade a lieu en fin novembre 1959.

On y poursuit le même traitement, aux mêmes doses.

Au Sanatorium, au début du mois de janvier 1960, (soit 10 semaines après le début de la thérapeutique) :

- apparition d'une stomatite avec langue dépapillée, sans ulcération, génant l'alimentation.

On ne note aucun autre signe :

- pas d'adénopathie
- pas d'hémorragie.

On traite par Nicotamide et Bécilan. Les jours suivants se dessine une amélioration partielle.

Mais, le 21 janvier 1960 (donc trois mois après le début du traitement) survient de façon extrêmement brutale une asthénie intense, avec une élévation thermique à 39°6.

Le faciès est terreux; il y a une reprise de la stomatite; des vomissements et une diarrhée profuse apparaissent.

La numération et la formule sanguine révèlent :

- Hématies 4.500.000.
- Leucocytes 4.500 dont 13 % de polynucléaires neutrophiles
  et 1 % " " éosinophile
  soit en tout 630 granulocytes.
- Lymphocytes 60 %
- Monocytes 26 %.

On arrête immédiatement le P.A.S. et l'Isoniazide. On poursuit la Streptomycine. On y associe :

- une perfusion de soluté salin isotonique contenant de la Terramycine et de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.
- de la Pénicilline I.M.

On note une amélioration du tableau clinique. Mais l'hémogramme pratiqué 48 heures plus tard ne montre que 4.500 leucocytes avec seulement 4 % de polynucléaires neutrophiles (soit en valeur absolue 180) 70 % de lymphocytes et 26 % de monocytes.

On pratique une transfusion sanguine de 200 cm3 et le malade est réhospitalisé dans le Service le 26 janvier 1960.

A l'arrivée, on institue le traitement suivant :

- Pénicilline 3.M. d'U.I. par jour I.M.
- Streptomycine 1 g par jour.
- Leuco 4
- Sérum glucosé (le malade ne pouvant s'alimenter suffisament).

La température oscille entre 38° et 38°5. Une hémoculture n'a pas montré de germe.

Le 27 janvier, l'hémogramme révèle :

- Hématies 4.100.000
- Leucocytes 3.400 dont seulement 15 % (c-à-d. 510 en chiffre absolu) de polynucléaires neutrophiles. Mais on remarque la présence de nombreuses formes jeunes.
  - Métamyélocytes neutrophiles 11 %
  - Myélocytes " 9 %
  - Prolymphocytes 4 %

Les lymphocytes sont à 50 %, les monocytes à 11 %.

On pratique ce même jour une ponction sternale.

	Sur 153 éléments		Pourcentage
- Proérythroblastes	2		
- Erythroblastes basophiles	28		
- " polychromatophiles	7	48	31,3 %
- " oxyphiles	9		
- Erythrocytes basophiles ponctués . .	2		
- Hémocytoblaste	1		
- Prolymphocytes	6		
- Lymphocytes petits	14		
- " grands	2	22	14 %

- Promonocytes 4			
- Monocytes 4	8		5 %
- Myéloblastes 5		3,2%	
- Promyélocytes neutrophiles	16	10,4%	
- Myélocytes "	24,5 . . .	16 %	
- Métamyélocytes "	14,5 67 . . .	9,4%	44 %
- Polynucléaires "	5,5. . . .	3,6%	
- Myélocytes éosinophiles	1,5. . . .	0,9%	
- Plasmocytes	1	0,65%	
- Ombres de Gumprecht	5	3,2 %	

On a donc :

- 44 % d'éléments de la série granuleuse (N: 75 %).
- 20,2% de leucocytes hyalins (N: 12%).
- 31 % d'éléments de la série rouge (N: 15-20 %).

d'où les rapports :

$$\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} : 1,49 \text{ (N: 4,4).}$$

$$\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Leucocytes hyalins}} : 2,19 \text{ (N: 4).}$$

Au total,
- très bonne réaction érythroblastique.
- série granulocytaire en régénérescence.
- chute du taux des granulocytes matures.

D'autre part, pas d'éléments anormaux, ni de groupements cellulaires atypiques. Enfin, une immuno-électrophorèse n'a révélé qu'une augmentation des " Y " -globulines.

On poursuit la thérapeutique instituée et huit jours plus tard, le contrôle hématologique montre un chiffre de leucocytes qui est remonté à 16.000 avec 86 % de polynucléaires neutrophiles, soit en valeur absolue 13.760 éléments/mm3. Les signes cliniques ont complétement disparu.

Les divers examens (voir courbe), montrent que les leucocytes se maintiennent à des chiffres normaux : 9.000 et 10.000; les leucocytes entre 36 et 39 %; les éosinophiles entre 25 et 27 % ; soit en valeur absolue entre 5.490 et 6.600 granulocytes.

Pour essayer d'identifier le médicament en cause, on reprend l'administration de l'Isoniazide à doses progressives et prudentes du 24 février 60 au 22 mars 60. L'examen sanguin pratiqué juste avant cette contre-épreuve a montré : 14.200 leucocytes avec 67 % de polynucléaires neutrophiles, soit un chiffre de 9.514 en valeur absolue.

Du 24 février au 1er mars, le malade reçoit 1 comprimé d'Isoniazide à 50 mg par jour. Les examens répétés révèlent un chiffre de leucocytes se maintenant entre 8 et 10.000, mais le taux des neutrophiles est tombé jusqu'à 40 %, ramenant leur nombre à 3.920 pour 9.800 leucocytes.

Le 1er mars, on double la dose du médicament (100 mg) que l'on maintient jusqu'au 4 mars. Les leucocytes restent à 10.000, et les polynucléaires neutrophiles à 39 %.

Le 5 mars, on administre 150 mg du produit, jusqu'au 9 mars.

- Leucocytes 10.600
- Polynucléaires neutrophiles 36 % ; soit en valeur absolue 3.816.

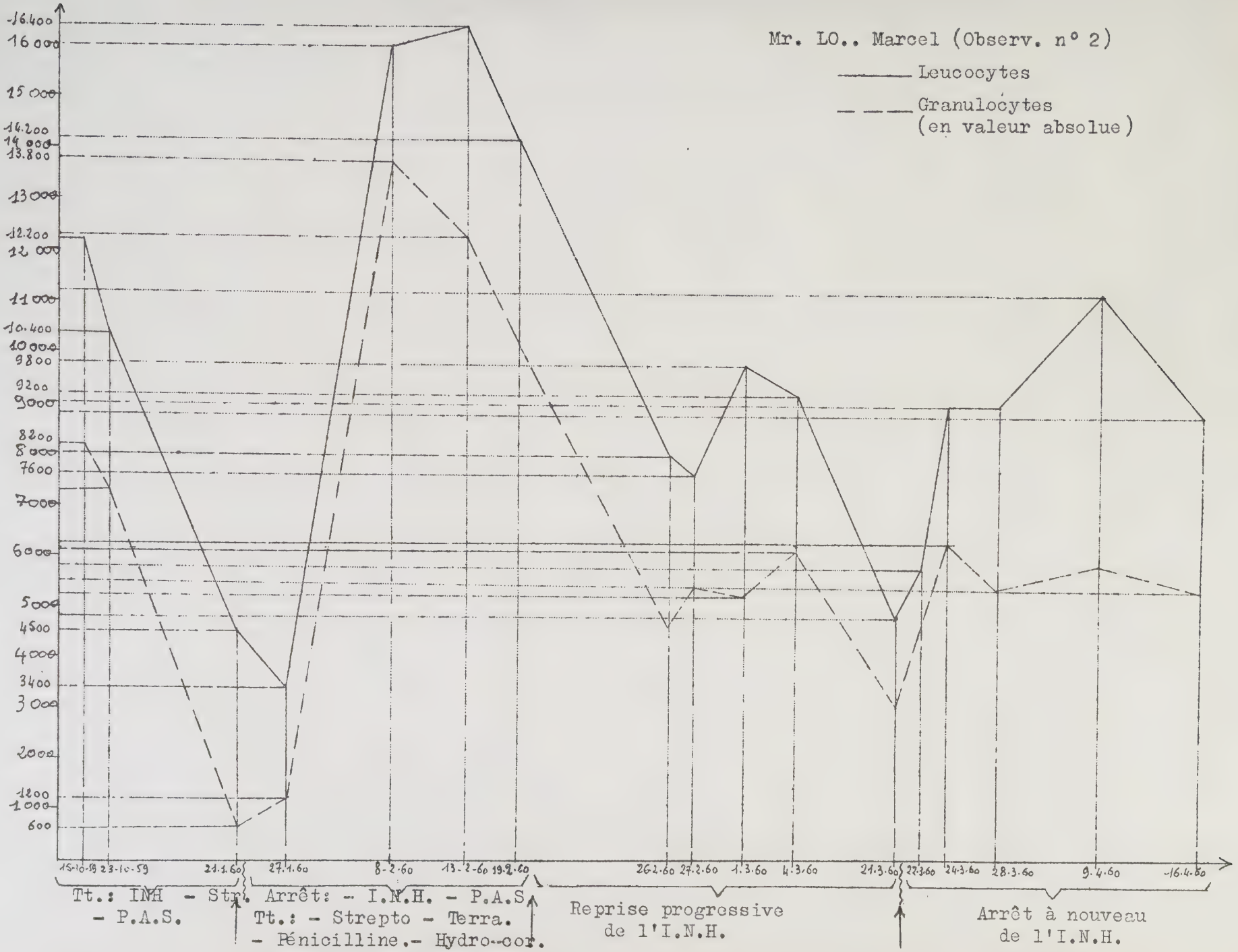
Le 10 mars 1960, on augmente encore la dose journalière d'Isoniazide : 200 mg/per os.

- Leucocytes 9.400
- Polynucléaires neutrophiles 37 %. (soit 3.478).

Le 17 mars, enfin, on atteint la dose de 250 mg d'Isoniazide par jour. La numération du 21 mars révèle alors un chiffre de leucocytes à 5.600, et celle du 22 mars 4.800 leucocytes, avec 42 % de neutrophiles, soit 2.016 neutrophiles.

On supprime définitivement l'I.N.H. Par la suite, les contrôles sanguins montrent que le chiffre des leucocytes se normalise assez vite (en 4 - 5 jours) tandis que le taux des neutrophiles est plus lent à revenir à la normale. (15 - 20 jours).

Dans la thérapeutique, on substitue à l'Isoniazide l'Ethionamide en suppositoire, associé ainsi à la Streptomycine.


Mr. LO.. Marcel (Observ. n° 2)
Leucocytes
Granulocytes
(en valeur absolue)
16.400
16 000
15 000
14.200
14 000
13.800
13000
12.200
12 000
11 000
10.400
10000
9800
9200
9000
8200
8000
7600
7000
6000
5000
4500
4000
3400
3 000
2000
1200
1000
600
15-10-59
23-10-59
21.1.60
27.1.60
8-2-60
13-2-60
19.2.60
26.2.60
27.2.60
1.3.60
4.3.60
21.3.60
22.3.60
24.3.60
28.3.60
9.4.60
16.4.60
Tt.: INH - Str. - P.A.S.
Arrêt: - I.N.H. - P.A.S
Tt.: - Strepto - Terra.
- Pénicilline.- Hydro--cor.
Reprise progressive
de l'I.N.H.
Arrêt à nouveau
de l'I.N.H.

Depuis, on n'a plus noté d'anomalie sanguine :

Leucocytes aux environs de 10.000.,

Neutrophiles à 50 %.

Enfin, le 30 mars 1960 (10 semaines environ après l'épisode aigu), une recherche d'anticorps anti-leucocytaires en présence d'Isoniazide à différentes concentrations demeure négative.

Cette observation met en évidence des manifestations sanguines dues, sans aucun doute, à l'action toxique de l'Isoniazide.

Il est à regretter l'absence de trépano-ponction lors de la contre-épreuve.

OBSERVATION N°3 :

Madame FU... Florinda est une femme d'origine italienne, âgée de 46 ans, couturière d'ameublement, qui a été adréssée dans le Service pour anémie et leucopénie sous traitement anti-tuberculeux.

Son histoire clinique est la suivante :

En 1942, une pleurésie séro-fibrineuse traitée par ponctions.

En avril 1960, découverte par la médecine du travail d'un remaniement des lésions cicatricielles et apparition de nodules des deux sommets. Les bacilloscopies sont positives.

On institue le traitement suivant :

- P.A.S. per os : 7 comprimés/jour.
- Isoniazide per os : 500 mg/jour, soit pour un poids de 58 - 60 kg.: 8 mg/Kg/jour.

On surveille la numération et la formule sanguine.

En août 60, (4 mois après le début du traitement), on voit s'ébaucher une légère diminution de nombre des leucocytes (6.200) avec légère granulopénie (44% de polynucléaires neutrophiles, soit 2.728 en valeur absolue) qui va se confirmer en Septembre. En effet, le nombre des leucocytes tombe à 2.500. (On ne possède pas le pourcentage des granulocytes).
La thérapeutique est arrêtée.

Une remontée du chiffre des leucocytes apparaît : 4.800. Par précaution la malade est admise dans le Service le 20 Septembre 1960.

Le bilan d'entrée ne révèle rien d'anormal. Dans les antécédents, on ne retrouve pas de tare héréditaire, ni d'hémopathie ou d'intoxication antérieure tant médicamenteuse que professionnelle.

Le chiffre des globules blancs est remonté à 6.600 avec 68 % de granulocytes (soit 4.488 en valeur absolue).

Pendant le séjour dans le Service, on tente de reconnaître le médicament responsable de cette leucopénie.

C'est ainsi qu'on fait absorber à la malade 1 comprimé d'I.N.H. à 50 mg. Vingt quatre heures après, (voir courbe) le chiffre des leucocytes diminue de 6.600 à 3.400. Trois heures plus tard, il est encore à 3.600. Malheureusement, on ne pratique qu'une numération, nous privant du taux des granulocytes.

Quelques jours plus tard, on pratique une nouvelle épreuve; les résultats sont identiques : le nombre des éléments blancs tombe de 7.400 à 4.200 avec 64 % de granulocytes, soit en valeur absolue 2.688 (inférieur donc au nombre minimum normal qui est de 4.000).

La responsabilité de l'Isoniazide ne fait plus de doute, d'autant qu'une troisième tentative de reprise du médicament est encore suivie d'une diminution des leucocytes.

On le remplace alors dans la thérapeutique par l'Ethionamide à doses progressives. Les contrôles sanguins ne montrent plus de chute des globules blancs mais leur chiffre demeure un peu bas.

Le 19 octobre 1960 (2 mois après la découverte de la leucopénie et huit jours après la dernière contre-épreuve) une recherche d'agglutinines anti-leucocytaires en présence d'I.N.H. à différentes concentrations reste négative.

La malade quitte le Service avec le traitement suivant :

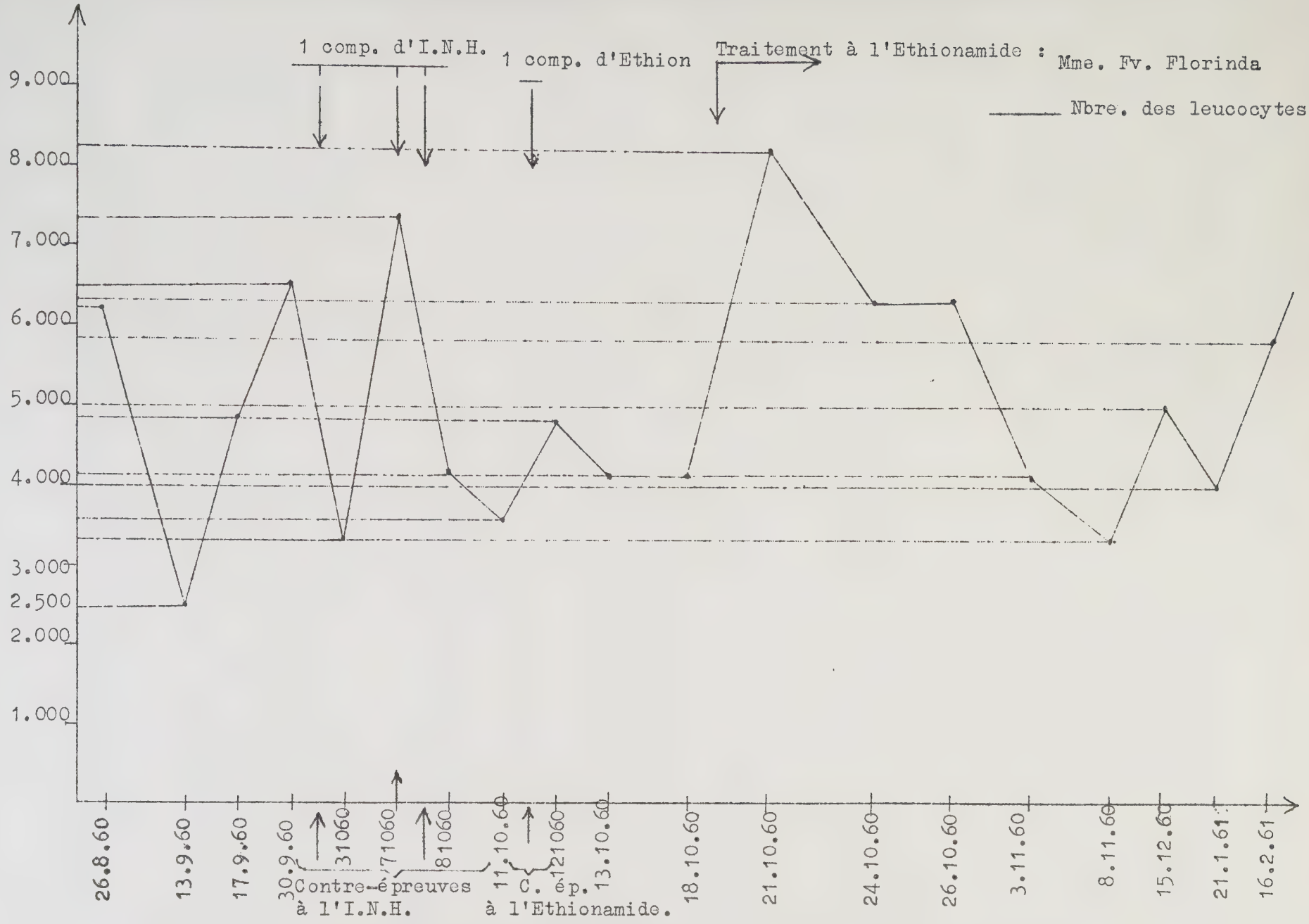
- Ethionamide : 3 comprimés par jour.
- Streptomycine : 1 g tous les deux jours.

Par la suite, la surveillance en consultation a montré une évolution normale de la maladie tuberculeuse, et la reprise de l'activité s'est effectuée dans les délais habituels.

En résumé, il s'agit d'une malade qui a présenté des accidents leucopéniques sous traitement anti-tuberculeux, ceux-ci étant dus à l'action toxique de l'Isoniazide.

A noter que les perturbations observées dans la lignée rouge avant l'entrée dans le Service, n'ont pas été retrouvées ; lors des différentes épreuves, le chiffre des hématies a très peu varié, se maintenant aux environs de 4.000.000.

A regretter l'absence, dans cette observation, de ponction sternale, nous privant du myélogramme.


1 comp. d'I.N.H.
1 comp. d'Ethion
Traitement à l'Ethionamide : Mme. Fv. Florinda
Nbre. des leucocytes
9.000
8.000
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
2.500
2.000
1.000
26.8.60
13.9.60
17.9.60
30.9.60
31060
71060
81060
11.10.60
21060
13.10.60
18.10.60
21.10.60
24.10.60
26.10.60
3.11.60
8.11.60
15.12.60
21.1.61
16.2.61
Contre-épreuves à l'I.N.H.
C. ép. à l'Ethionamide.

Nous rapportons maintenant une observation dans laquelle les accidents sanguins sont dus, non à l'Isoniazide, mais à l'Ethionamide. Etant donné la grande analogie qui existe entre cette observation et celles que nous venons de rapporter, tant dans les circonstances d'apparition que dans le mécanisme de ces accidents il nous a paru digne d'intérêt de la reproduire ici, d'autant plus qu'elle nous semble la première où l'Ethionamide soit incriminé.

OBSERVATION N°4 :

Monsieur SE... Strul, roumain d'origine, âgé de 73 ans, sans profession, est atteint de tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale depuis 6 ans, qu'il traite de façon très irrégulière à domicile par l'Isoniazide seul.

En mai 1959, il entre dans le Service pour une altération importante de l'état général avec signes fonctionnels pulmonaires. Les bacilloscopies sont positives.

Les antécédents ne révèlent pas d'épisode pathologique notable. Le bilan d'entrée est normal. L'hémogramme montre une leucocytose à 16.000 avec 69 % de polynucléaires (soit en valeur absolue 11.040 granulocytes) et 20 % de lymphocytes.

On entreprend le traitement anti-tuberculeux triple :

- P.A.S. 15 g/jour en perfusion.
- Streptomycine 1 g/tous les deux jours.
- Isoniazide 350 mg/jour, soit pour 55 kg, 6 mg environ par kg et par jour, per os.

On adjoint au traitement du Phénergan.

En juin 1959, sous traitement, apparition d'une pleurésie séro-fibrineuse gauche. On arrête le P.A.S. et l'on poursuit l'Isoniazide et la Streptomycine, auxquels on est bientôt forcé, devant l'importance de l'épanchement, d'ajouter du Cortancyl (40 mg au début, puis doses dégressives) et de l'Ethionamide à doses progressivement croissantes pour atteindre 3 comprimés par jour.

L'évolution favorable de la maladie tuberculeuse se dessine.

En juillet 1959, (6 semaines après le début de la thérapeutique associ-

ant l'Ethionamide), à l'occasion de l'hémogramme de contrôle, on a la surprise de constater une leucopénie à 3.200 avec 62 % de granulocytes, soit en valeur absolue 1.984. L'examen du malade ne découvre pas de signes infectieux, mais une dysphagie et une légère angine. Cinq jours après la découverte de cette leucopénie, le tableau clinique s'enrichit:

- la température s'est élevée à 38°.
- l'état général est mauvais.
- l'angine s'est accentuée.

L'hémogramme montre une aggravation de la leucopénie à 2.000 avec 64 % de granulocytes soit en valeur absolue 1.280/mm3.

On arrête alors :

- l'Isoniazide
- l'Ethionamide
- le Phénergan.

On poursuit la Streptomycine et on y associe :

- Pénicilline 1.000.000. d'U.I. par jour.
- Mycostatine 1.500.000 d'unités par jour.
- Vitamine B4.

Trois jours plus tard, le tableau clinique ne s'est pas amendé, au contraire :

- la température oscille entre 38° et 39°.
- l'angine érythémato-pultacée est nette.
- l'état général est mauvais.

L'hémogramme révèle 3.300 leucocytes avec 22 % de granulocytes soit 704 en valeur absolue et 76 % de lymphocytes. Les plaquettes sont à 300.000/mm3.

Un nouveau contrôle sanguin ne montre que 2.000 leucocytes et 21% de granulocytes (dont 3 % de neutrophiles et 18 % d'éosinophiles) soit 420 éléments/mm3.

Devant ce tableau d'agranulocytose, on pratique une ponction sternale. En voici la formule pour 100 éléments :

- Cellules souches	6%	
- Promyélocytes neutrophiles . . .	4,5%	
- Myélocytes " . . .	8%	15 %
- Métamyélocytes " . . .	2%	

- Polynucléaires neutrophiles . . .	0,5%	22%
- Promyélocytes éosinophiles	0,5%	
- Myélocytes "	2,5%	7%
- Métamyélocytes "	0%	
- Polynucléaires "	4%	
- Proérythroblastes	2%	
- Erythroblastes basophiles	7%	54%
- " polychromatophiles	10%	
- " éosinophiles . . .	34%	
- Lymphoblastes	0,5%	
- Lymphocytes	7,5%	
- Monocytes	1%	18,5%
- Plasmocytes	3,5%	
- Cellules endothéliales	6%	
- Mégacaryocyte	0,5%	

Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblastes}} = 0,4.$ (N:4)

Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Leucocytes hyalins}} = 2,5.$ (N: 4).

On peut donc noter :

- une forte chute des éléments de la lignée granuleuse.
- une bonne réaction érythroblastique.

Les signes cliniques persistant, on modifie la thérapeutique : on ajoute à la Pénicilline et à la Streptomycine de l'Erythromycine et de l'Oracilline. On supprime la Mycostatine.

Dans les jours qui suivent, le tableau clinique s'améliore : la fièvre disparait, l'angine s'estompe, l'état général est meilleur.

Sur le plan hématologique, l'amélioration est moins rapide. En effet, après avoir diminué jusqu'à 1.600, avec 448 granulocytes le 3 août, le chiffre des leucocytes remonte vers le 7 août à 7.400 puis 10.000 le 10 août. Le taux des granulocytes est alors à 60 %, soit environ 5.500 en valeur absolue. (voir courbe)

Le 4 août (2 mois après le début du traitement à l'Ethionamide), une recherche d'anticorps anti-leucocytaires en présence d'Isoniazide et d'Ethionamide à des dilutions de 1/1.000, 1/10.000, 1/100.000 demeure négative.

Devant l'amélioration sanguine et en l'absence de tout signe infectieux, on arrête l'Erythromycine et l'Oracilline, et l'on reprend l'Isoniazide à doses progressives, tout en surveillant les éléments figurés du sang.

Le chiffre des leucocytes se maintient entre 9.000 et 12.000 avec un pourcentage de 60 à 80 % de granulocytes (soit 5.400 à 9.600 éléments).

L'Isoniazide peut ainsi être mis hors de cause.
Le malade quitte le Service en assez bon état général et avec un traitement par : I.N.H. et Streptomycine.

Le 25 septembre, on pratique en consultation, un hémogramme :

- Leucocytes 10.400 dont 68% de polynucléaires neutrophiles
  3% d'éosinophiles

donc 7.384 granulocytes en valeur absolue.

On fait ensuite absorber au sujet 1 comprimé d'Ethionamide :

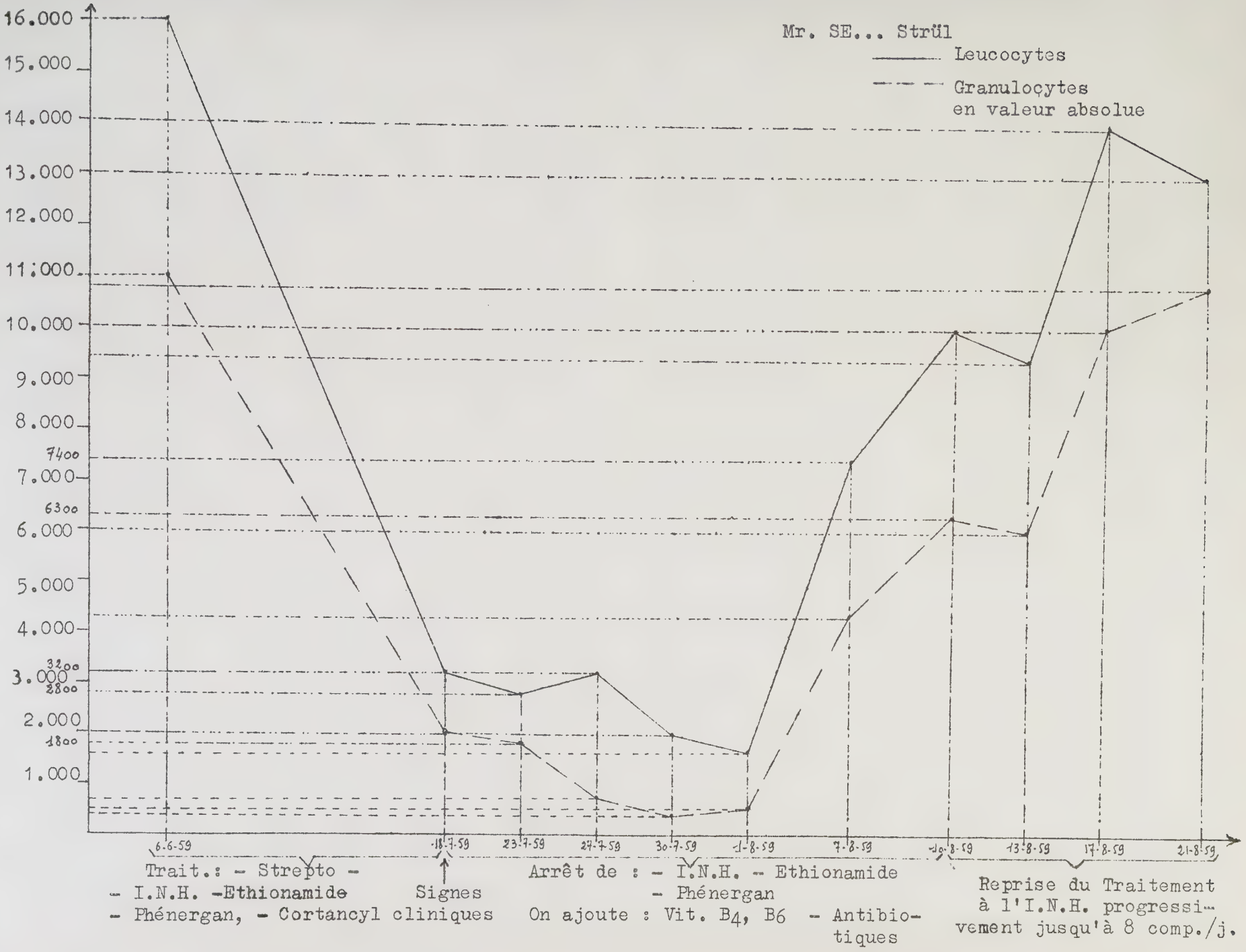
- apparition de nausées, céphalée , insomnie légère;

24 heures après, nouvel hémogramme :

- Leucocytes 6.200 avec 75% de polynucléaires neutrophiles
  5% d'éosinophiles
  1% de basophiles

soit en valeur absolue 5.022 granulocytes.

Bien que cette contre-épreuve ne soit pas pleinement démonstrative, il semble bien que le médicament responsable des accidents sanguins soit l'Ethionamide.


Mr. SE... Strül
Leucocytes
Granuloçytes
en valeur absolue
16.000
15.000
14.000
13.000
12.000
11.000
10.000
9.000
8.000
7400
7.000
6300
6.000
5.000
4.000
3200
3.000
2800
2.000
1800
1.000
6-6-59
18-7-59
23-7-59
27-7-59
30-7-59
1-8-59
7-8-59
10-8-59
13-8-59
17-8-59
21-8-59
Trait.: - Strepto -
- I.N.H. -Ethionamide
- Phénergan, - Cortancyl
Signes cliniques
Arrêt de : - I.N.H. - Ethionamide
- Phénergan
On ajoute : Vit. B4, B6 - Antibiotiques
Reprise du Traitement
à l'I.N.H. progressivement jusqu'à 8 comp./j.

Tels sont les faits que nous avons pu observer et ceux que nous avons pu recueillir dans la littérature.

Il s'agit donc de tuberculeux traités par les médications habituelles et qui, sous traitement, ont fait des accidents sanguins graves traduits par une Leucopénie avec, dans certains cas, une agranulocytose, dans d'autres, une granulopénie très importante.

Le Produit Responsable.

Le premier point à envisager est celui de reconnaître le produit responsable.

L'Isoniazide et l'Ethionamide peuvent-ils être accusés de façon formelle comme les responsables de ces accidents ?

Il nous semble, après les différentes contre-épreuves, qu'on puisse l'affirmer sans le moindre doute. Ces contre-épreuves sont d'autant plus indispensables que des accidents analogues peuvent être imputés aux autres médicaments tuberculostatiques et notamment à la Streptomycine.

V.F.DEYKE, dans le " Journal of American Medical Association " d'avril 1948, relate deux cas d'accidents hématologiques dus à la Streptomycine. L'un des cas fut mortel. Dans le second, l'arrêt du médicament responsable fit tout rentrer dans l'ordre.

CORELLI publie un cas d'anémie aplastique après 81 g de Streptomycine. Les leucocytes étaient à 3.600 avec seulement 18% de granulocytes.

CHAMPAVIER rapporte 6 observations de leucopénies à 2.000 leucocytes au mm3 après traitement par la Streptomycine.

BENHAMOU signale 1 cas mortel d'agranulocytose (3%) avec leucopénie 2.500, par la Streptomycine.

Tous ces faits, évidemment, sont troublants et pourraient nous faire hésiter dans notre affirmation.

Mais, nous devons nous rappeler que dans deux de nos cas, nous n'avons pas suspendu l'administration de Streptomycine. Il est clair que si cette dernière était responsable des accidents, l'évolution n'aurait certainement pas été aussi favorable qu'elle l'a été.

Dans le troisième cas, la reprise du traitement par la Streptomycine n'a entrainé aucun trouble.

Il en est de même pour le P.A.S. Si, lors de l'épisode aigu, on a suspendu son administration, dès que tout fut rentré dans l'ordre, on a repris cette thérapeutique sans voir réapparaître les anomalies sanguines.

Enfin, comme nous l'avons déjà dit, chaque fois que l'Isoniazide (ou l'Ethionamide) ont été administrés à nouveau, volontairement ou involontairement, on a vu réapparaître ou seulement s'ébaucher rapidement les troubles sanguins.

En effet, dans notre première observation (Mme BI...Germaine) la chute des leucocytes enregistrée après la prise du produit a été modérée (4.000/mm3) avec malgré tout 2.880 granulocytes/mm3. Il en fut de même dans l'observation avec l'Ethionamide.

Mais, dans nos deux autres observations, la chute a été plus marquée.

Obser. N°2 (Mr. LO...Marcel) chute de 9.400 à 4.800 et pour les granulocytes en valeur absolue de 3.478 à 2.016.

Obser. N°3 (Mme. FU...Florinda) chute des leucocytes de 6.600 à 3.400.

Bien que ces contrôles n'aient pas été faits dans les heures qui suivaient la prise du médicament, on ne peut rejeter la responsabilité du produit qui apparaît ainsi bien établie.

Discussion des Circonstances de survenue.

Dans quelles conditions de tels accidents ont-ils plus de chances d'apparaître ? Y a-t-il des circonstances susceptibles de favoriser leur éclosion ? C'est ce que nous essayerons de reconnaître à l'aide de ces observations.

Rôle de la Localisation Tuberculeuse.

La forme de Tuberculose traitée peut-elle avoir une influence ? Nous ne le pensons pas; du moins d'après les observations que nous possédons, rien ne permet d'accuser principalement telle ou telle forme

de tuberculose.

En effet, si dans nos cas personnels, il ne s'agissait que de tuberculose pulmonaire, l'observation de FERGUSON se rapporte, elle, à un cas de méningite et celle de ADAR au traitement d'une péritonite tuberculeuse. Nous constatons donc que la localisation de la maladie peut être différente, et pensons qu'il n'y a aucun rapport entre l'apparition de cas accidents dus à l'Isoniazide (et certainement aussi à l'Ethionamide) et le type de tuberculose traitée.

De même, l'ancienneté de la maladie ne nous est pas apparue comme un facteur favorisant. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une tuberculose de découverte récente. Dans notre observation N°3 (Mme. FU.. Florinda) existent des antécédents de pleurésie séro-fibrineuse vraisemblablement tuberculeuse, et dans l'observation où l'agent responsable des accidents est l'Ethionamide, on note également des antécédents tuberculeux.

Aussi, nous ne pensons pas que le stade évolutif de la maladie tuberculeuse ait la moindre influence sur les accidents observés.

D'autre part, les statistiques sont en faveur de ce point de vue, car, vu le nombre de tuberculeux traités, que leur maladie soit de découverte récente ou ancienne, on devrait trouver un plus grand nombre de cas. Or, ces accidents sont malgré tout très rares.

INFLUENCE de la POSOLOGIE.

Un point plus intéressant à discuter est celui de savoir s'il y a une relation de cause à effet entre la dose administrée et l'apparition des accidents sanguins ?

Depuis les nombreux travaux effectués sur la toxicité de l'Isoniazide, nous savons bien que les risques d'apparition des troubles nerveux et psychiques sont augmentés lorsque les doses habituelles sont dépassées. Mais, même dans ce cas il faut tenir compte d'une tolérance individuelle variable et des antécédents de polynévrite éthylique, si fréquents, qui favorisent l'éclosion des troubles.

En va-t-il de même pour les accidents sanguins ?
Examinons les doses administrées dans les différents cas que nous rapportons.

Dans l'observation de FERGUSON, il fut utilisé au départ une dose de 4 mg/Kg et /jour., qui fut rapidement portée à 8 mg/Kg/jour.

Par contre, S.VARADI et T.D.KELLEHER, eux, n'ont utilisé qu'une posologie plus modeste, jugée aujourd'hui insuffisante : 3 mg/Kg/jour.

De même ADAR n'a administré que 100 mg/jour d'Isoniazide à la fillette de 14 ans, ce qui correspond environ à 2-3 mg/Kg/jour (pour un poids de 35 à 40 Kg).

Dans nos observations personnelles, les doses utilisées ont été comprises entre 6 et 8 mg/Kg/jour.

Comme on peut donc le constater, les accidents sanguins sont apparus pour des doses très diverses, de 3 mg à 8 mg par kilogramme et par jour.

Par conséquent, il apparaît bien que la dose administrée n'intervient pas de façon évidente dans le déclenchement de ces accidents.

Nous avons relevé deux cas d'intoxication aiguë par l'Isoniazide. Comme il est habituel de le constater dans toute intoxication aiguë par un toxique éventuellement nocif pour le sang (tel le benzolisme aigu); il ne fut pas observé d'altération sanguine. Ce n'est donc pas un argument de valeur, mais cela permet de classer le médicament parmi les produits hémotoxiques dont les manifestations toxiques varient selon qu'il s'agit d'une intoxication aiguë ou chronique.

Le premier cas a été observé par L.RISTICH et K.KOURTECHE.
" K.T., 19 ans, porteuse d'un pneumothorax thérapeutique efficace gauche, avala, dans un but de suicide, 173 tablettes d'Eutizon (1 tablette d'Eutizon = 50 mg d'I.N.H.), le 23 novembre 1952. On pratique un lavage d'estomac 4 heures après l'accident. L'ingestion fut suivie d'un intervalle libre.

Les premiers symptômes à apparaître furent une ataxie ainsi que d'autres troubles neurologiques d'origine centrale.

La troisième phase révéla une intoxication des parenchymes. La dernière phase a été caractérisée par des troubles nerveux périphériques.

Au cours de l'intoxication, la vitesse de sédimentation globulaire est restée normale. L'hémogramme, pendant toute la durée de l'intoxication, ne changea pas, tant au point de vue du nombre qu'au point de vue du rapport des différents éléments. Absence constante de phénomènes dégératifs des granulocytes.

Crase sanguine, résistance globulaire sont demeurées normales ainsi que la ponction sternale ".

Les auteurs mentionnent l'impossibilité de savoir la quantité exacte du produit absorbée mais rappelent cependant la rapidité d'absorption de l'I.N.H.

Le deuxième cas est rapporté par SKAJA-HIRNLOWA (in " Gruzlica "). Nous n'en possédons que l'analyse faite dans le "Bulletin de l'Institut Pasteur". (N°1. 1956. p.203).

Ingestion de 7,50 g en une fois d'Isoniazide dans un but de suicide. On note un coma avec des troubles neurologiques. Par contre, les examens complémentaires montrent uniquement une leucocytose à 16.000 avec polynucléose (93%).

Dans ces deux cas d'intoxication aiguë, il n'a été trouvé aucune anomalie des éléments circulants du sang, malgré ces doses massives du médicament.

Il apparaît bien que la dose d'Isoniazide administrée n'y soit pour rien dans l'apparition des troubles.

INFLUENCE de la DUREE du TRAITEMENT.

On peut se demander, en revanche, si la durée du traitement peut favoriser ces troubles.

Reportons-nous aux faits observés :

- Dans l'observation de FERGUSON, la leucopénie avec agranulocytose fut découverte à la 14ème semaine, soit environ 3 mois après le début du traitement.
- Dans le cas rapporté par VARADI et KELLEHER, l'agranulocytose se manifesta moins de trois semaines après le début du traitement.

- ADAR, lui, découvre la leucopénie avec agranulocytose 2 mois après le début du traitement.
- Dans nos observations personnelles, les troubles sanguins se sont manifestés ou ont été découverts au bout de :
  - Obs. N°1 : six semaines de traitement.
  - Obs. N°2 : trois mois de traitement.
  - Obs. N°3 : quatre mois de traitement.

  Dans l'observation où le responsable des troubles est l'Ethionamide, la date de découverte de la leucopénie fut de six semaines après le début du traitement.

Que peut-on en conclure ?

Les hémotoxicoses apparaissent presque toujours après les administrations ou expositions prolongées. Il y a un délai-seuil.

Peut-on définir de façon pratique ce dernier ?

Nous avons vu que la date d'apparition des troubles est très variable : de moins de trois semaines dans un cas, à quatre mois dans un autre. D'après ces quelques cas que nous avons étudiés, il semble exister une prédominance dans les délais allant de six semaines à trois mois.

Mais, nous ne pensons pas que la durée du traitement intervient. Car, étant donné le nombre de tuberculeux traités pendant des périodes prolongées, on devrait observer beaucoup plus de cas de manifestations sanguines. Il n'en est rien, heureusement !

Des faits que nous avons constatés, on peut cependant tirer une conclusion, peut-être provisoire : c'est que si ces troubles doivent apparaître, on les observe avant la fin du premier semestre du traitement. Il semble exister un cap difficile à franchir, se situant à partir du 4ème mois et peut-être jusqu'au 6ème. Il semble que, si le sujet traité n'a présenté aucun trouble sanguin pendant les 6 premiers mois de cure, il n'en présentera pas dans la suite du traitement.

Mais avant cette date, on ne peut prévoir à quel moment ces troubles peuvent survenir, ni s'ils se manifesteront.

On peut donc penser qu'il existe une date limite d'apparition des troubles sanguins au-delà de laquelle le risque disparaît.

Il découle de cette constatation une conséquence de grande importance au point de vue de la surveillance du traitement, que nous verrons plus loin.

ASSOCIATION POSOLOGIE - DUREE DU TRAITEMENT.

Mais, si les doses administrées ou la durée du traitement ne semblent pas être des facteurs favorisants, l'association des deux peut-elle être incriminée dans l'éclosion des troubles ?

Là, non plus, nous ne retrouvons pas d'argument valable. En effet, le sujet chez qui se manifestèrent le plus tôt les troubles sanguins (moins de trois semaines) ne recevait que 3 mg d'Isoniazide par kilogramme et par jour. Au contraire, dans notre observation N°3., où la malade recevait 8 mg d'Isoniazide par Kg et par jour, les troubles n'apparurent qu'au bout de 4 mois.

On ne peut donc conclure.

En revanche, ces faits mettent bien en évidence la valeur de la notion de terrain, notion difficile à définir, faisant intervenir au premier chef la labilité de la moelle osseuse sous l'action du médicament.

Ainsi, sans qu'on puisse le prévoir, certains sujets présenteront des troubles sanguins, tandis que d'autres, placés dans les mêmes conditions, n'en présenteront jamais. Tout ce que l'on peut dire, du moins pour le moment, c'est que ces troubles, s'ils doivent apparaître, le feront avant la fin du premier semestre de traitement.

INFLUENCE DE LA VOIE D'ADMINISTRATION.

La voie d'administration du médicament peut-elle avoir une certaine importance ?

Dans nos observations personnelles, nous avons utilisé chaque fois la même technique d'administration, à savoir :

- 1 ampoule de 250 mg d'Isoniazide en perfusion dans le P.A.S.
- le reste de la dose, per os.

Dans les observations recueillies dans la littérature, la drogue a été administrée exclusivement per os.

Les troubles sont apparus chez des malades recevant le médicament par voie buccale, veineuse, ou les deux à la fois. L'administration uniquement intra-veineuse n'a pas été pratiquée; d'ailleurs elle ne permettrait pas de conclure, puisque des troubles sont apparus chez des sujets prenant l'Isoniazide uniquement par voie buccale.

Ainsi, la voie d'introduction, elle non plus, ne peut expliquer les cas observés et on n'en peut en tirer aucune conclusion pratique.

D'ailleurs, dans l'expérimentation chez l'animal, on a bien reconnu que la toxicité de l'I.N.H. varie peu selon la voie d'administration, ce qui serait en rapport avec une diffusion extrêmement rapide du produit dans l'organisme.

VALEUR DES ANTECEDENTS.

Parmi les conditions dans lesquelles sont apparus ces troubles il reste à étudier l'état antérieur des sujets traités.

Dans nos observations personnelles, nous n'avons relevé ni antécédent de maladie hémolytique , ni d'intoxication par des agents leucopéniants et granulolytiques. De même, aucune tare héréditaire quelconque n'a été retrouvée. Et nous pouvons dire, sans trop nous avancer, qu'il en fut de même dans les cas relevés dans la littérature.

Dans les antécédents pathologiques personnels, nous avons noté dans un cas, une intoxication éthylique modérée. Le malade de VARADI et KELLEHER, lui, était atteint de diabète sucré. Mais ces faits ne nous semblent pas très démonstratifs pour être retenus comme ayant quelque valeur.

De même l'âge des malades n'apporte pas plus d'enseignement.

Un cas fut observé chez un enfant de 4 ans et demi, et un autre chez un adulte de 54 ans; les autres apparurent chez des sujets d'âge très différent.

En conclusion, nous pouvons dire que de tous les éléments que nous venons d'analyser, il n'y en a pas un qui soit à retenir comme condition favorable à l'éclosion des troubles, qu'il s'agisse de la posologie ou

de la durée du traitement, éléments de grande valeur.

Ces accidents sanguins liés à l'administration de l'Isoniazide et de l'Ethionamide surviennent de façon tout à fait imprévisible. Rien, dans les données de départ, ne permet de les prévoir. C'est dire la valeur des notions de terrain et de sensibilisation, " notion dont la réalité ne fait aucun doute mais dont la définition est des plus difficiles et le mécanisme des plus obscurs ". (G.MARCHAL et BILSKI-PASQUIER).

CONSEQUENCES PRATIQUES

Comment se manifestent cliniquement les signes toxiques sanguins, comment les reconnaître, les dépister et enfin comment les traiter ? C'est ce que nous allons envisager.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

D'après les faits que nous avons exposés, ces manifestations toxiques sont reconnues dans des circonstances très différentes.

- ou bien elles réalisent un tableau clinique pouvant faire évoquer le diagnostic,
- ou bien elles sont tout à fait latentes, découvertes seulement à la lecture de l'hémogramme.

Dans le cas ou existent des signes cliniques, le tableau réalisé est celui de l'agranulocytose habituelle. Rien ne le distingue des autres agranulocytoses médicamenteuses.

Progressivement apparaît une atteinte importante de l'état général, marquée par :

- une asthénie importante,
- de la pâleur
- une élévation thermique.

En même temps, l'examen retrouve des signes bucco-pharyngés :

- une angine, qui dans nos observations n'a pas atteint le stade ulcéro-nécrotique.
- des ulcérations linguales
- une stomatite.

Rarement, (dans un cas seulement) comme c'est très fréquent apparut un ictère. On retrouve donc le tableau clinique évocateur associant :

- signes bucco-pharyngés
- syndrome infectieux important. (L'ictère étant très rare et de mauvais pronostic.)

Le diagnostic, déjà fortement suspecté est confirmé par le résultat de l'examen du sang, mettant en évidence la leucopénie avec agranulocytose (ou granulopénie sévère).

On n'a jamais noté de trouble de la crase sanguine, d'hypertrophie ganglionnaire ou splénique. Sur le plan hématologique, il n'y eut pas d'anomalie dans les lignées rouge et plaquettaire.

Il n'en va pas toujours de même.

En effet, dans d'autres observations (ce fut le cas chez deux de nos malades) les signes toxiques étaient tout à faits latents, il n'existait aucun signe d'alarme. Le diagnostic fut une découverte d'examen de contrôle systématique.

Le résultat de l'hémogramme étant connu, devant cet état de leucopénie avec agranulocytose, un examen complet des sujets fut pratiqué. Mais, chaque fois on ne découvrit aucun signe clinique, susceptible de faire penser au diagnostic. Cependant, on peut se demander si cette découverte ne correspond pas dans ces cas latents au stade infra-clinique de ces accidents toxiques, c'est à dire si, ignorés, le tableau clinique ne se serait pas complété. Cela nous paraît très vraisemblable, car dans un cas dépisté par la numération de contrôle (obs. N°1) la surveillance des éléments figurés du sang, en dehors de tout traitement, a révélé une accentuation des troubles :

La leucopénie s'est accentuée :

- de 2.000 le chiffre est tombé à 1.600 leucocytes.
- tandis que la granulopénie passait de 37 à 16 %.

Il est probable que, si la thérapeutique n'avait pas été instituée, les signes cliniques n'auraient pas tardé à se manifester. Ce fut d'ailleurs le cas de Monsieur SE...Strul, (obs.n°4) chez qui les accidents étaient dus à l'Ethionamide. On découvrit d'abord biologiquement la leucopénie. Ce n'est que secondairement qu'apparurent les signes cliniques, traduisant la leucopénie avec agranulocytose.

SURVEILLANCE et DEPISTAGE des ACCIDENTS.

Tous ces faits possèdent une grande importance sur le plan pratique. En effet, il apparaît que tout traitement de tuberculeux par l'ISONIAZIDE ou l'ETHIONAMIDE doit être bien surveillé pour dépister, non seulement, les habituels incidents dus à la drogue, mais encore les accidents sanguins avant qu'ils ne se manifestent cliniquement.

Le seul moyen efficace est de pratiquer des hémogrammes de façon régulière et périodique. Nous estimons que durant les 4 premiers mois de traitement, on devrait pratiquer un contrôle sanguin tous les 15 jours. Puis, une fois par mois, et, après le 6ème mois de traitement (si on se rappelle ce que nous avons dit) la surveillance sanguine pourra se relacher car les troubles, après cette date, ne semblent pas exister. Ainsi pourront être évités de graves ennuis thérapeutiques.

PRONOSTIC de ces ACCIDENTS.

Quel est le pronostic de ces accidents sanguins ? Il s'apparente à celui des autres agranulocytoses. Cependant, il nous est apparu moins sombre, peut être parce que le diagnostic fut fait précocement. Dans tous les cas que nous avons rapportés, il n'y eut jamais d'issue fatale et la thérapeutique s'est chaque fois montrée très efficace. Le pronostic dépend donc surtout du dépistage rapide et de la précocité du traitement.

TRAITEMENT

Comme dans toute agranulocytose, la thérapeutique comportera l'administration d'antibiotiques afin de prévenir et de juguler l'injection qui pourrait survenir et aggraver le pronostic. C'est là une acquisition assez récente, efficace qui a fait ses preuves et permis de redresser nombre de situations. Parmi eux, nous citerons la PENICILLINE dont l'action est très nette, d'un maniement facile et sans action hémotoxique.

A côté des antibiotiques, d'acquisition plus récente et également de valeur, sont les Corticoïdes. Ils sont d'un grand secours permettant d'augmenter les réactions de défense de l'organisme, améliorant ainsi le pronostic de ces accidents.

Enfin, comme il est classique et permettant de passer le cap difficile de la régression des troubles, les transfusions sanguines et l'adénine sont administrées. Tout ceci ne représente qu'un traitement symptomatique. En fait, quand il s'agit d'agranulocytose secondaire, comme c'est le cas dans nos observations, le geste thérapeutique capital,

essentiel, c'est la suppression, de façon définitive, de l'agent responsable. Ceci souligne l'importance de l'identification de ce dernier.

Dans le sujet qui nous intéresse, c'est là, la conséquence la plus importante sur le plan pratique. En effet, l'agent thérapeutique responsable de l'agranulocytose s'est révélé être l'hydrazide de l'acide isonicotinique ou Isoniazide

Cela suppose donc que le tuberculeux, chez qui apparaissent ces accidents sanguins, ne pourra plus recevoir d'ISONIAZIDE. Si l'on se rappelle que ce médicament est actuellement l'agent anti-tuberculeux le plus efficace de notre arsenal thérapeutique, on comprend que le malade se trouve privé ainsi d'un moyen important de guérison. Et de plus, il se trouve exposé à la toxicité, plus grande, des autres médicaments antibacillaires.

Il en va de même, mais à un degré moindre, pour l'ETHIONAMIDE.

FREQUENCE de ces ACCIDENTS

Au début de ce travail, nous avons souligné qu'il s'agissait de faits très rares.

En effet, toutes les recherches que nous avons pu effectuer dans la littérature, nous ont démontré que ces cas étaient très rares. Nous ne pouvons pas chiffrer de façon exacte leur fréquence. Mais, nous essayerons de faire un bilan, tant dans l'expérimentation que dans le domaine de la clinique, des cas qui ont été rapportés.

En expérimentation, la toxicité aiguë et chronique de l'I.N.H. a été étudiée chez le lapin, le rat et le chien par divers auteurs dont BENSON, STELMO et ROE.

A aucun moment, il n'a été signalé de troubles sanguins importants si ce n'est une légère baisse du nombre des leucocytes. La formule sanguine ne fut pas modifiée. On ne note que des manifestations nerveuses aboutissant à la mort par paralysie respiratoire. Mais, ceci n'est nullement un argument, car l'hémotoxicose expérimentale n'existe pas, sauf avec des antimétaboliques et caryostatiques. Ainsi l'expérimentation animale ne peut nous aider pour conclure. Mais, il nous a semblé néces-

saire de noter qu'avec l'I.N.H. les résultats de l'expérimentation étaient identiques à ceux obtenus avec les autres produits hémotoxiques.

En expérimentation humaine, nombreux sont les auteurs qui se sont attachés à étudier la toxicité sanguine de l'ISONIAZIDE. Nous ne pouvons tous les citer : leurs conclusions sont cependant concordantes : ils notent une légère baisse du nombre des leucocytes, sans modification importante dans la formule sanguine si ce n'est un certain degré d'éosinophilie. C'est là, la constatation la plus communément rapportée par les auteurs, considérée d'ailleurs par certains " comme la répercussion de l'amélioration générale et pulmonaire sur le système hématopoïétique "

D'autres auteurs, voire les plus nombreux, n'observent aucune modification sanguine.

Il semble donc que ces accidents surviennent de façon exceptionnelle venant démentir les résultats obtenus dans divers groupes de sujets soumis à l'action du produit. C'est là un fait fréquent en médecine.

A en juger d'après notre expérience personnelle, nous sommes tentés de conclure que, si les accidents leucopéniques dus à l'ISONIAZIDE sont certainement rares, ils ne sont cependant pas exceptionnels, si l'on dépiste les formes latentes par des examens hématologiques systématiques et périodiques.

MECANISME. PHYSIO-PATHOGENIE DES ACCIDENTS SANGUINS.

Nous avons donc vu, d'après ces observations, que ces manifestations sanguines survenaient sans qu'on puisse les prévoir d'aucune façon.

Quel en est le mécanisme ?

Quelle est la physio-pathogénie de cette leucopénie avec hypogranulocytose due à l'Isoniazide ou l'Ethionamide ?

On sait que la disparition des granulocytes du sang circulant peut relever de trois grandes causes :

1. Le ralentissement de la sortie des granulocytes hors de la moelle osseuse.
2. La destruction granulocytaire dans le sang circulant.

3. La destruction du tissu myélogénique ou sa variante fonctionnelle, l'arrêt de maturation de la myélopoïèse.

Dans le cas qui nous intéresse, nous pouvons aisément écarter la première hypothèse.

En effet, s'il en était ainsi (ralentissement de la sortie des granulocytes hors de la moelle osseuse), la conséquence inéluctable en serait un myélogramme faisant apparaître une richesse cellulaire. Or, dans les cas où il a été pratiqué une ponction sternale, il n'en fut pas ainsi, bien au contraire. On ne peut donc retenir cette hypothèse.

ORIGINE PERIPHERIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE ?

La deuxième cause énoncée, à savoir la destruction granulocytaire dans le sang circulant, est plus intéressante à discuter.

Ce mécanisme peut-il expliquer l'agranulocytose ou la granulopénie importante observée chez nos malades ?

Il supposerait :

a) - ou une diminution de la résistance osmotique des leucocytes.

b) - ou la destruction de ces derniers par un produit apparu dans le sang sous l'action de l'Isoniazide ou de l'Ethionamide.

PARELLA, dans un travail intéressant publié en novembre 1957 dans " Archivio di Tisiologia " a étudié " le comportement de la résistance osmotique des leucocytes chez les sujets tuberculeux traités par l'I.N.H.".

Les résultats auxquels a abouti son expérimentation sont les suivants :

1°) une fois encore il se confirme que dans la maladie tuberculeuse il existe une hypo-résistance osmotique portant seulement sur les polynucléaires.

2°) dans la tuberculose, dans la quasi-totalité des cas (91,6%) le traitement par l'I.N.H., alors qu'il n'exerce aucune influence sur la résistance osmotique des mononucléaires, soit dans un sens soit dans un autre, produit sur celle des poly-

nucléaires une amélioration sensible.

3°) mais une telle amélioration est souvent précédée par une phase critique d'aggravation (66,6%) parfois persistant jusqu'après le 30ème jour de traitement.

4°) chez les sujets normaux, le traitement par l'I.N.H. ne provoque aucune modification de la résistance osmotique leucocytaire, excluant ainsi toute action toxique du produit .

On peut donc conclure que, au cours de la tuberculose, l'hyporésistance osmotique des polynucléaires et le phénomène de son aggravation observée au début du traitement par l'I.N.H. doivent être attribués avec beaucoup de probabilité à l'action de toxiques spécifiques d'origine organique et bactériologique, lesquels agiraient soit directement sur les éléments circulants (ou peut être en altérant le métabolisme de la matrice médullaire des leucocytes) soit indirectement, en stimulant d'une part la fonction leucolytique du S.R-E., d'autre part la production d'éventuelles substances à action leucolytique (leucolysine).

Nous n'avons rien à ajouter à ce travail en ce qui concerne la résistance osmotique des polynucléaires chez les tuberculeux traités par l'I.N.H., à savoir :

- que cette résistance n'est pas perturbée dans l'ensemble des cas observés, mais au contraire améliorée.

Nous pouvons faire cependant, une remarque :

- dans les rares cas où la résistance osmotique des polynucléaires a été aggravée, il n'y a pas été constaté de leucopénie ni d'agranulocytose.

Ce mécanisme de la chute de la résistance osmotique des granulocytes ne peut être retenu pour expliquer les agranulocytoses que nous avons observés.

Nous devons maintenant examiner l'hypothèse de la destruction des leucocytes par un produit nocif apparu dans le sang circulant.

Nous ne nous attarderons pas aux suppositions de PARELLA de "toxiques spécifiques d'origine organique et bactériologique" car, d'une part, ils sont en rapport avec la maladie tuberculeuse elle-même et ne mettent pas en cause l'I.N.H., d'autre part, à aucun moment n'est apparue de leucopénie avec agranulocytose.

Plus intéressant est le problème de l'apparition dans le sérum d'une agglutinine anti-leucocytaire sous l'action d'un médicament.

Autrement dit, les accidents sanguins que nous avons observés peuvent-ils être expliqués de la même façon que les autres agranulocytoses médicamenteuses déjà connues ?

MECANISME ALLERGIQUE ?

L'agranulocytose médicamenteuse a été très étudiée.
Dès 1934, MADISON et SQUIER ont démontré qu'elle était une affection allergique.
Depuis, on a essayé d'expliquer son mécanisme par :

a) - une atteinte périphérique ou immuno-agranulocytose qui semble fréquente.

b) - une atteinte centrale ou primaire de la moelle osseuse.

Les accidents que nous avons observés avec l'Isoniazide et l'Ethionamide peuvent-ils être expliqués par le premier de cas mécanismes ?

Ce sujet a été particulièrement bien étudié par MOESCHLIN et WAGNER en 1952 à propos du mécanisme de l'agranulocytose provoquée par le Pyramidon.

Après avoir déterminé expérimentalement une agranulocytose au Pyramidon, ils ont pu par transfusion du sang du sujet, provoquer une chute du nombre des leucocytes chez des sujets sains.

Ils ont abouti à la conclusion qu" In vitro, au moment où la granulocytopénie est à son maximum, on découvre dans le plasma et dans le sérum du sujet sensibilisé au Pyramidon, une substance non identifiée qui agglutine les leucocytes du malade aussi bien que les leucocytes d'un sujet sain ".

Les auteurs pensent que cette substance persiste plusieurs jours dans le sérum du sujet. En outre, ils affirment que "pour la moelle, pas d'action toxique du produit, mais épuisement progressif de la moelle consécutif à une destruction leucocytaire périphérique constante".

Pour MOESCHLIN et WAGNER, il ne s'agirait donc pas d'une aplasie médullaire au sens propre du terme. Si une action aplasiante sur la moelle osseuse existait, toutes les cellules myéloïdes devraient être tou-

chées simultanément.

Tel est le mécanisme de l'agranulocytose provoquée par le Pyramidon. En est-il de même pour l'Isoniazide et l'Ethionamide ?

Si nous nous reportons à nos observations, nous constatons que, chaque fois qu'il a été pratiqué une recherche d'agglutinine anti-leucocytaire, celle-ci est demeurée négative. A aucun moment, il n'a été retrouvé dans le sérum des malades de substance agglutinant les leucocytes.

On peut évidemment, se demander si la recherche des agglutinines a été faite à une date convenable, si elle n'a pas été trop précoce ou trop tardive.

Reprenons quelques observations :

Dans la deuxième observation que nous avons rapportée (Monsieur LO... Marcel), la recherche d'agglutinine a été pratiquée le 30 mars 1960, soit 10 semaines après la découverte des troubles sanguins et de l'épisode aigu. Si donc on admet que la formation et l'apparition dans le sérum des anticorps anti-leucocytaires demandent un certain délai, à dix semaines on ne peut objecter que la recherche ait été trop précoce.

On peut penser, par contre, que lors de l'examen du sérum, les agglutinines avaient déjà disparu. Mais, nous devons nous rappeler qu'on a pratiqué une contre-épreuve (reprise de l'Isoniazide à doses progressives) du 24 février au 22 mars 1960, c'est à dire que la dernière prise a été effectuée 8 jours avant l'examen du sérum.

En outre, on sait bien que, chez un sujet déjà sensibilisé, la reprise de l'administration du produit en cause fait remonter à un niveau supérieur le taux des anticorps, s'ils existent.

On peut donc admettre que la recherche des anticorps a été pratiquée dans des délais convenables et que son résultat a une valeur certaine.

Si nous examinons notre observation N°3 (Madame FU...Florinda), la recherche a été pratiquée deux mois après la découverte de la leucopénie et huit jours après la dernière contre-épreuve.

Dans le cas où fut en cause l'Ethionamide, la recherche d'agglutinines a été faite dans les mêmes conditions.

MECANISME D'ORIGINE CENTRALE, MEDULLAIRE.

L'origine périphérique de ces troubles sanguins nous apparaît donc comme dépourvue de preuves.

Les résultats des myélogrammes pratiqués ne sont pas non plus en sa faveur.

Selon MOESCHLIN et WAGNER, une destruction leucocytaire périphérique constante peut entrainer un épuisement progressif de la moelle. On voit alors disparaître progressivement les métamyélocytes, puis les myélocytes et enfin les promyélocytes, donnant une image d'aplasie médullaire.

Or, dans nos cas personnels, nous avons vu qu'il existait une chute importante des éléments granuleux, et ceci à tous les stades; tous les représentants de la lignée granuleuse étaient simultanément touchés. Parfois même (obser.N°1 par exemple) on a pu noter une chute plus importante du taux des éléments plus jeunes que celle d'éléments moins jeunes :

- métamyélocytes 9% (au lieu de 10 à 15%).
- myélocytes 4% (au lieu de 30%).

Il semble que le corps nocif en cause touche les granulocytes aux différents stades et possède ainsi une action directe sur la moelle osseuse, action myélo-toxique, à l'origine de la leucopénie avec agranulocytose que nous avons observée.

Un fait intéressant mérite d'être souligné: c'est l'électivité de la toxicité du médicament pour les éléments de la lignée granuleuse neutrophile.

En effet, ni les éléments de la lignée rouge, ni les éléments mononucléés non granuleux, ni même ceux de la lignée granuleuse éosinophile n'ont été perturbés.

Ce fait est d'autant plus curieux que dans d'autres cas (" A propos d'un cas d'anémie hypo-plastique par l'I.M.H. " FOURNIE. Thèse Méd. Toulouse 1952.) c'est la lignée rouge qui est touchée.

Nous retrouvons, ici encore, la notion de terrain et de sensibilisation.

Enfin, nous pouvons remarquer qu'il n'a jamais été constaté d'action croisée entre l'Isoniazide et l'Ethionamide. Chaque fois que l'un des deux fut substitué à l'autre, les troubles sanguins ne sont pas réapparus. Heureusement pour le malade, car on devine facilement le problème thérapeutique qui en découlerait : le sujet se verrait privé à la fois de l'action bénéfique de deux tuberculostatiques majeurs.

DISCUSSIONS

Après tout ce que nous venons de dire, peut-on éliminer de façon formelle l'origine périphérique, c'est à dire le mécanisme immunitaire, des troubles sanguins que nous avons observés ?

La négativité de la recherche des anticorps anti-leucocytaires chaque fois qu'elle a été effectuée semble l'exclure. Mais ce n'est pas un argument formel. En effet, dans la plus typique agranulocytose au Pyramidon, la réaction immunologique peut être absente. Dans les cas où elle existe, elle est très difficile à mettre en évidence.

D'autre part, un autre élément semble plaider en faveur de l'origine périphérique des troubles sanguins : c'est la rapidité de régression de ceux-ci. En effet, dans toutes les observations que nous avons rapportées, les ennuis sanguins constatés ont rétrocédé dans des délais assez brefs, contrairement à ce qui se passe lorsqu'il s'agit d'un corps myélotoxique.

Sans rejeter de façon absolue le mécanisme immunitaire, nous dirons qu'il n'est pas démontré.

Et l'origine centrale ?

Il nous apparaît très probable.

L'absence d'anticorps à toutes les recherches, les résultats des divers myélogrammes plaident en sa faveur.

Il nous manque cependant un argument décisif : le myélogramme après la dose expérimentale du médicament. A aucun des malades, à la suite de la contre-épreuve, on n'a pratiqué de trépano-ponction.

Ainsi, d'après tous ces faits, il nous semble que le mécanisme toxique médullaire apparaît très probable mais non certain.

MECANISME DE LA MYELOTOXICOSE.

Comment agit l'agent toxique au niveau de la moelle ?

La myélotoxicose ou intoxication directe des éléments de la moelle osseuse par divers poisons est connue depuis longtemps. Le toxique agit en bloquant les mitoses à une phase variable (action caryostatique) ou directement sur le noyau cellulaire en le détruisant simplement (caryolyse de DUSTIN). Dans le premier cas, la moelle peut sembler hyperplasique : les promyélocytes se multiplient mais ne donnent pas naissance à des myélocytes et à des polynucléaires adultes (arrêt de maturation).

Dans le second cas, la moelle osseuse est littéralement vidée de ses éléments myélocytaires.

Etant donnés les résultats des myélogrammes que nous avons obtenus chez nos malades, il est probable que l'Isoniazide et l'Ethionamide ont agi selon le second mécanisme, c'est à dire en détruisant directement le noyau cellulaire.

Il est permis d'imaginer que ces produits interviennent au niveau des réactions enzymatiques, soit en les bloquant, soit en détruisant certains systèmes enzymatiques. Cette chimiothérapie, peu offensive en soi, viendrait rompre un équilibre enzymatique rendu instable par " des agressions additionnées antérieures, minimes et répétées, parfaitement latentes : chimiothérapie, contacts toxiques fortuits, examens radiologiques touchant la moelle ".(G.MARCHAL)

" Cette fragilisation de la moelle osseuse par des agressions additionnées peut la rendre éventuellement incapable de faire les frais d'une intoxication nouvelle et, en soi peu offensive ".(G.MARCHAL et BILSKI-PASQUIER. Neutropénies et Agranulocytoses. Encyclop. Médico-Chirurg.t.14.3.1958.)

Ceci expliquerait bien que tous les types de cellules, jeunes ou matures, soient indifféremment touchés.

Cette action toxique de l'Isoniazide et de l'Ethionamide rappelle celle observée avec le Benzol, responsable également d'aplasie médullaire, à l'origine d'agranulocytose.

C O N C L U S I O N S .

A propos de trois observations nouvelles de leucopénie avec forte granulopénie, apparues sous traitement à l'Hydrazide de l'acide isonicotinique, nous avons tenté de faire le point sur le sujet. Nous avons rapporté quelques cas semblables publiés dans la littérature.

1°) - Des circonstances de survenue de ces accidents sanguins, nous ne pouvons en retenir aucune qui permette de les prévoir : ni la posologie, ni la durée du traitement, ni les antécédents, ni l'âge des malades, ni la forme de tuberculose traitée, ni la voie d'introduction du médicament ne laisse suspecter la survenue de ces manifestations toxiques. Elles sont tout à fait imprévisibles.

2°) - Cependant, nous avons pu noter que, lorsque la toxicité sanguine du produit se manifeste, elle apparaît avant la fin du premier semestre du traitement. Il semble exister un délai-seuil; mais nous n'avons pu le définir avec précision à l'aide de notre expérience actuelle.

3°) - Ces manifestations toxiques tantôt réalisent un tableau clinique suffisamment évocateur du diagnostic, tantôt, au contraire, demeurent tout à fait latentes, découvertes seulement à l'hémogramme.

4°) - C'est dire l'importance de la surveillance de la thérapeutique et, plus spécialement, au cours du premier semestre du traitement, par des hémogrammes systématiques et périodiques.

5°) - Le pronostic de ces accidents s'apparente à celui des autres agranulocytoses. Il nous est apparu cependant, moins sombre. Il dépend surtout de la précocité du diagnostic, de l'identification du produit responsable et du traitement.

6°) - Ce dernier comporte l'administration d'Antibiotiques, de corticoïdes, parfois de transfusions sanguines et surtout la suppression définitive du médicament nocif; le malade se trouve

ainsi privé d'un agent thérapeutique efficace.

7°) - Ces accidents nous sont apparus très rares, si on les rapporte au nombre total des tuberculeux traités par l'I.N.H. Cependant, si on tient compte de la possibilité de formes latentes, il nous semble prudent d'avoir présente à l'esprit l'éventualité de tels accidents.

8°) - Dans l'étude de la physio-pathogénie de ces manifestations toxiques, nous avons pu reconnaître qu'elles étaient probablement dues à l'action toxique de l'I.N.H. sur la moelle osseuse. En effet, le mécanisme immunitaire est non démontré bien qu'il y ait des arguments en sa faveur. Le mécanisme toxique médullaire, lui, est probable mais non certain.

9°) - Cette agranulocytose d'origine vraisemblablement myélotoxique rappelle celle observée avec le Benzol, dont le mécanisme au niveau de la moelle osseuse semble être une destruction du noyau cellulaire.

10°)- Enfin la notion de terrain conserve, ici encore, toute sa valeur dans l'explication de la survenue de tels accidents. Mais, elle garde aussi tout son mystère.

11°)- Tout ce que nous venons de dire au sujet de l'I.N.H., nous pourrions le répéter pour l'Ethionamide, mais avec beaucoup plus de prudence, car nous ne possédons qu'une seule observation où ce produit se trouve être en cause.

12°)- Nous nous devons de terminer en rappelant que ces accidents, s'ils gênent parfois la thérapeutique du tuberculeux, ne diminuent en rien la valeur curative de l'Isoniazide et de l'Ethionamide.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur G. MARCHAL

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAR H.

Agranulocytose après administration d'Hydrazide de l'acide isonicotinique. Annales Paediatrici.Bâle, n°6, 1953, p.374-377. (Analysé dans "Excerpta Médica" n°2, 1955,p.69).

2 - American Trudeau Society :

The toxicity of Isoniazid. A Report of the Committee on Therapy.- Amer.Rev. of Tuber. 1953. 68.p.302-306.

3 - BENHAMOU. DESTAING. CHOLAL.

Les accidents sanguins au cours de la Streptomycinothérapie. Presse Médicale 1948. 56, p.517.

4 - BENSON. W.M., STEFKO. P.L., et ROE.M.D.

Pharmacologic and toxicologic observations on Hydrazine derivates of isonicotinic acid.- Amer.Rev.Tuber.April 1952. 65. p: 376-391.

5 - BERNARD.J.

Traité d'hématologie. Flammarion édit. Paris, 1946.

6 - BERTE. et DEWLETT.

Toxicité de l'I.N.H. et du P.A.S. dans 513 cas; étude comprenant des doses élevées d'I.N.H. et l'intolérance gastro-intestinale au P.A.S. - Dis.Chest. 1959.2.p.146.

7 - BESANCON Justin et LAROCHE.

Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques.Janvier 1943.

8 - BESTA.B., DE SIMONI.G.

Formule hématologique de la moelle chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire, traités par l'Hydrazide de l'acide isonicotinique. Il Policlinico. 1952.59.37.p.1213-1222.

9 - BICKEL.G. et DUBOIS-FERRIERE.H.

Agranulocytose et traitement sulfamidé. - Rev. Med. Suisse Romande. 63.p.130-141. Février 1943.

10 - BIEHL J.P. and NUMITZ.

Etude sur l'emploi d'une dose élevée d'I.N.H. : 20 mg/Kg. Amer.Rev.Tuber. 3.1954. p.430.

11 - BIEHL J.P. and SKAULEM J.M.

Toxicity of Isoniazid.
Amer.Rev.Tuber. 1953. 68. p.296-297.

12 - BOURCART R.H.E.

Sur quelques cas d'intolérance à l'I.N.H.
Thèse Bordeaux. 1952-53. n°221.

13 - BROWN.H., GOLDSTEIN.G., et CHAPMAN.G.

Allergie à l'I.N.H.: succès de l'immunisation dans deux cas.
Amer.Rev.Tuber. and Pulm. Diseases. Vol. 74.n°5, 1956.
p. 783-792.

14 - CARRARA P. et DE MICHELI E.

Effets de l'I.N.H. sur la moelle osseuse et sur les propriétés macroscopiques et histologiques de quelques glandes endocrines.
Farmaca. t.10, 1955, p.391-397.

15 - CHAMPAVIER.

Numération et formule sanguine dans les affections tuberculeuses traitées par la Streptomycine.
Thèse Paris. 1948. n°866.

16 - CORELLI.F.

Anemia aplastica acuta mortale dopo Streptomicina.
Il Policlinico. 13 Octobre 1947.n°14. p.1087-1090.

17 - DE SIMONI.G.,FANTOLI.U., et BISETTI.A.

Formule hématologique périphérique chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire et traités par Pyrazinamide.
Minerva Médica. 1957. 1. n°11. p.407.

18 - DEYKE.

J.A.M.A. 1948. 136. p.1098.

19 - ENRIQUE.A.PILORCE MORA.

Action de l'I.N.H. sur l'hématopoïèse.
Publicaciones del Centro de Investigaciones Tisiologicas.
Buenos-Ayres, XVIII, 1953. (Analysé dans "Le Poumon et le Coeur". n°10, 1954. p.790.)

20 - ELMENDOREF.D.F., CAWTHON W.U., MUSCHENHEIN.C., Mc.DERMOTT.W.

The absorption, distribution, excretion and short-term toxicity of Isonicotinic Acid Hydrazid in Man.
Amer.Rev.Tuber.April 1952. 60. n°25. p.534-535.

21 - L'ELTORE.

Premiers résultats cliniques du traitement de la Tuberculose par l'Hydrazide de l'acide isonicotinique.
Lotta contro le Tubercolosi.1952.22. p.178-191.

22 - FERGUSON.ANN.

Agranulocytosis during Isoniazid Therapy.
Lancet.Dec. 13, 1952. t. 263.p.1179.

23 - FARRINGTON et SMITH.

J.A.M.A. 1947. 134. p.679.

24 - FOURNIE Maurice.

Contribution à l'étude de la toxicité sanguine de l'Isoniazide : A propos d'un cas d'anémie hypo-plastique.
Thèse Méd. Toulouse. 1952.

25 - FISHER M.M., MAMBOHER., TENDLAU A., TEBROK H.E., DRUMM A.E. et SPIEGELMAN A.

L'I.N.H. et ses dérivés dans la tuberculose; appréciation des réactions accessoires en rapport avec la circulation périphérique.
New-York. State.S.Med.15.6.1952. n°12. p.1519-1527.

26 - GASCARD E.

Incidents et accidents du traitement par l'I.N.H.
Marseille Médicale. 1956. n°4. p.337-344.

27 - GENETY A.E.A.

L'éosinophilie sanguine au cours des traitements par l'I.N.H. - Thèse Méd. Paris 1957.

28 - GENOV D.

Un cas d'intoxication aiguë par le Rimifon.
Sovremenna méditzina. Sofia. n°8. 1957. p.97-100.

29 - INGRASSIA L.

A propos du tableau hématologique périphérique des tuberculeux pulmonaires traités par l'I.N.H.
Sicilia Sanit. 1954. 7/1. p. 35-40.

30 - KRACKE R.R., et PARKER F.P.

The etiology of granulocytopenia (agranulocytosis) with particular reference to the drugs containing benzenering.
J.Lab.Clin.Med. 19. p.799-818. May 1934.

31 - KIRSHNER J.J.

Massive dose of Isoniazid with Pyridoxine in chronic pulmonary disease.
Amer.Rev.Tuber. 3. 1958. p.474-477.

32 - LEMOINE J.

Répercussion sanguine des hydrazides de l'acide isonicotinique administrés par voie buccale.
Réunion pneumo-phtysiologique du Sud-Est et du littoral méditerranéen. Séances des 21-22 juin 1952.

33 - LONGARATO Jacometta F.

Modifications de la formule hémato-médullaire chez les tuberculeux traités par l'I.N.H.
Il Policlinico. 24.5.1954. n°21. p.588-596.

34 - MANY.M.

A propos de deux cas d'agranulocytose.
Thèse Méd.Genève. 1956. n°49.

35 - MARCHAL G. et BILSKI-PASQUIER.

Neutropénies et Agranulocytoses.
Encyclop. Méd-Chirurg.t.14. 3.1958. p.13.010 A 10.

36 - MARCHIONINI A., SPIER H.W., et ROCKL H.

Klinische experimentelle und histologische Untersuchungen zur Behandlung der Haut tuberculose mit Isonicotinsaüre-hydrazid.
Hautarzt.4. p. 497-509. Nov. 1953.
Analyse In- " World Med. " 1954. t.15. p.349.

37 - MARONCELLI P., SALVATORI G.C.

Quelques observations clinico-radiologiques, hémato-médullaires et biologiques dans le traitement de la Tuberculose par l'I.N.H.
Il Policlinico 14.7.1952. n°28. p.925-933.

38 - MASSA B., AZZARIO P.

Effet du traitement par l'I.N.H. sur la formule sanguine et la résistance leucocytaire des cobayes.
Minerva Med. 1958. 49, n°84. p.3.942/3.948.

39 - MOESCHLIN S. et WAGNER K.

Agranulocytosis due to the occurence of leucocyte-agglutinins (Pyramidon and cold agglutinins).
Acta.Haematologica. 8. p.29-41. Juil-Août 1952.

40 - NOBILE F., RAZZABONI G., SETTI L.

Etude du tableau myélo-hématique chez les tuberculeux traités par l'I.N.H.
Minerva Medica. 16.6.1953. n°48. p.1605-1609.

41 - PARELLA M.

Comportement de la résistance osmotique des leucocytes chez les sujets tuberculeux traités par l'I.N.H.
Archivio de Tisiologia. Nov. 1957. n°11. p.1008-1016.

42 - POROCELLI T.

Expérience personnelle du traitement de la tuberculose infantile par l'I.N.H.
Minerva Pediatrica. Torino. 4.p.582-587. 31/7/1952.

43 - PRESCOTT B., KAUFFMANN G., et JAMES W.D.

Toxicité aiguë de l'I.N.H. chez la souris pouvant être diminuée par l'administration simultanée de Cyclosérine.
In "Proc.Soc.Exp.Biol." New-York.,t.94, 1957. p.94-96.
(Analyse in "Bulletin de l'Institut Pasteur" n°6, 1958. p. 1880.)

44 - RISTICH L. and KOURTECHE K.

Sur un cas d'intoxication aiguë par Isonicotinylhydrazine.
In- Serv.Med.Hôp.Munic.Zemun. Yougoslavie. (Analyse in "Revue de la tuberculose" Paris. 1954. n°7-8. p.817-819.)

45 - ROBITZEK et SELIKOFF.

Le dérivé hydraziné de l'acide isonicotinique dans la Pneumonie caséeuse tuberculeuse évolutive.
Amer.Rev.Tuber. 1952. 65. p.402-28.

46 - SANCHEZ-GUADRADO J.

Recherches sur les altérations hématiques provoquées sur l'animal, par des doses croissantes d'I.N.H.
Arch.Med.Exper. 17, p.159/67. 1954.
In-Zbl.Ges.Tbkfrschg. 1955. 68, 3/5. p.176.

47 - SCHWEIGER O.

Action de Mebison (hydrazide de l'acide isonicotinique) sur les éosinophiles circulants.
(Orv.Hetil.(hongrois). 1953. 229/232. In-Zbl.ges.Tbkfrsch. 1954. 64, 6/7. p.375.)

48 - SEFTEL Daniel.

L'agranulocytose médicamenteuse.
Thèse Méd. Genève. 1954. n°68.

49 - SKAJA-HIRNLOVA.

Intoxication aiguë par l'I.N.H.
" Gruzlica " t.22, 1954, p.795-797. (Analyse in " Bull. de l'Institut Pasteur " n°1, 1956. p.203).

50 - SULLIVAN., BARCLAY., et KARNOFSKY.

Effets de l'I.N.H. à hautes doses chez l'homme.
Amer.Rev.Tuber. 6. 1954. p.457.

51 - TANNER E.M.D., WANNER J.M.D., and BEARLI H.V.

Expérimentation en Suisse de l'I.N.H. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Arosa. Switzerland. February 1953.
(Transactions of the 12th Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. Feb. 1953. In Veterans Administration Area Office, Atlanta, Ga, and Central Office, Washington 25; D.C.)

52 - TCHOUBINEH A.M.

Contribution à l'étude étiologique de l'agranulocytose.
Thèse Med.Genève. 1957. n°47.

53 - TODOROFF T.

Intolérance et phénomènes toxiques au cours de la tuberculose pulmonaire traitée par I.N.H.
(Dans "Gion.Ital. della Tuber." Milan.t.9, n°6., 1955. p.371-377.)

54 - VARADI et KELLEHER T.D.

A propos d'un cas d'agranulocytose au cours d'un traitement par l'I.N.H.
("Lancet" Janv.1953. p.145-146.).

56 - WOROBEC Thomas.

Troubles sanguins dus au traitement anti-tuberculeux et au traitement associé anti-tuberculeux-tranquillisant.
(Diseases of the Chest" Juin 1958. p.628-636.).

57 - WYSS A., JOOS H. & DESSAUER P.

Emploi du produit combiné I.N.H. + T.BI. hétérocyclique.
(Schweiz.Z.Tbk. 1957. 14, p.289/91 in Zbl.ges.Tbkfrschg. 1958. 77, 3. p.380.)

58 - ZELLER F.

Traitement de la tuberculose ganglionnaire superficielle par l'I.N.H.
(Die Mediz. 1954. 38. p.1277/80.).

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9(